

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE PANCREATITIS AGUDA INGRESADOS A
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL
CALDERÓN GUARDIA DURANTE EL PERIODO 2015 AL 2017**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa
de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar
al Grado y Título de Especialista en Medicina Interna

Axell Leonardo Campos Santa Rosa

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

Dedicatoria

A mis padres, por su apoyo incondicional e ilimitado.

Agradecimientos

Dr. Donato Salas Segura, por la colaboración brindada a lo largo de este proceso y el conocimiento compartido a lo largo de los años.

Dr. Carlos Tobías Dobles Ramírez, por las valiosas enseñanzas en el campo de la Medicina Crítica.

Dr. Andrés Romero Polini, por la ayuda y colaboración durante esta investigación.

Dr. Guido Jiménez Jiménez, por las invaluable enseñanzas en Fisiología Digestiva, que continuo utilizando a la fecha.

Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra, por el ejemplo constante del buen ejercicio de la medicina.

Dr. Carlos Araya Fonseca, por su extraordinario trabajo en la Coordinación del Posgrado de Medicina Interna y el apoyo constante al cuerpo de médicos residentes.

Dr. Roy Wong McLure, por el conocimiento brindado en el desarrollo de esta investigación.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna”

Dr. Stanley Grant Villegas

Coordinador Local del Posgrado en Medicina Interna Hospital Calderón Guardia

Dr. Julián Peña Varela

Coordinador Local del Posgrado en Medicina Interna Hospital México

Dr. José Acuña Feoli

Coordinador Local del Posgrado en Medicina Interna Hospital San Juan de Dios

Dr. Daniel Murillo Castro

Director del Programa de Posgrado en Medicina Interna

Tabla de contenidos

Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Tabla de contenidos	5
Resumen	12
Summary	13
Lista de tablas	14
Lista de gráficos	21
Lista de figuras	22
Lista de abreviaturas	23
Capítulo I	1
INTRODUCCIÓN	2
1.1 Antecedentes	2
1.2 Pregunta de la investigación	3
1.3 Objetivos	3
CAPÍTULO II	4
MARCO TEÓRICO	5
2.1 Generalidades estructurales y funcionales del páncreas	5
2.2 Fisiología de la célula acinar	7
2.3 Fisiología de la célula ductal	10
2.4 El eje enteropancreático	10
2.5 Mecanismos de autoprotección pancreática	11
2.5.1 Distribución enzimática en compartimentos	12

2.5.2 Homeostasis de calcio intracelular	12
2.5.3 Equilibrio ácido básico	13
2.5.4 Síntesis de inhibidores de proteasa	14
2.6 Epidemiología de la pancreatitis aguda	14
2.7 Fisiopatología de la pancreatitis aguda	15
2.7.1 Señalización anormal de calcio.....	17
2.7.2 Activación prematura de precursores enzimáticos.....	17
2.7.3 Rol del factor nuclear kappa B	18
2.7.4 Disfunción mitocondrial.....	19
2.8 Disfunción orgánica	19
2.8.1 Mecanismos de lesión pulmonar	20
2.8.2 Mecanismos de lesión renal	20
2.8.3 Alteraciones hemodinámicas.....	21
2.9 Etiopatogenia	22
2.9.1 Pancreatitis inducida por alcohol	23
Tabla 1. Efectos del alcohol en el desarrollo de pancreatitis aguda	24
2.9.2 Pancreatitis inducida por ácidos biliares	24
2.9.3 Otros mecanismos de pancreatitis aguda	28
Tabla 2. Factores de riesgo para pancreatitis aguda post CPRE	30
2.10 Presentación clínica	30
2.11 Abordaje diagnóstico	31
2.11.1 Criterios diagnósticos	31
2.11.2 Dolor abdominal	32

2.11.3 Marcadores de laboratorio	32
Tabla 3. Causas de hiperamilasemia	33
2.11.4 Estudios de imagen	34
Tabla 4. Índice de severidad en tomografía computarizada	37
2.12 Clasificación de la pancreatitis aguda.....	37
Tabla 5. Clasificación de la pancreatitis aguda según severidad	38
Tabla 6. Glosario de terminología en pancreatitis aguda	39
Tabla 7. Sistema de puntaje de Marshall modificado	41
2.13 Historia natural de la pancreatitis aguda.....	41
2.14 Escalas de pronóstico en pancreatitis aguda	42
2.15 Manejo de la pancreatitis aguda	45
2.15.1 Fluidoterapia	46
Tabla 8. Recomendaciones sobre fluidoterapia en pancreatitis aguda	50
2.15.2 Manejo nutricional	51
Tabla 9. Recomendaciones de la ACG y APA en el manejo nutricional de los pacientes con pancreatitis aguda.....	51
2.15.3 Uso de antibióticos en pancreatitis aguda.....	53
2.15.4 Control del dolor.....	54
2.15.5 Manejo quirúrgico de la pancreatitis aguda	56
Tabla 10. Indicaciones de cirugía en pancreatitis aguda por WJES	56
2.15.9 Rol de la CPRE en pancreatitis aguda.....	59
2.15.10 Abordaje de la hipertensión intraabdominal	60
Tabla 11. Algunos conceptos de hipertensión intraabdominal.....	61

Tabla 12. Recomendaciones en el manejo de hipertensión intraabdominal.....	62
Capítulo III.....	63
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	64
3.1 Diseño del estudio	64
3.1.1 Criterios de inclusión.....	64
3.1.2 Criterios de exclusión	64
3.2 Justificación del estudio	65
3.3 Participantes	65
3.4 Operacionalización de variables	65
Tabla 13. Operacionalización de variables	65
3.5 Fuente de datos	81
3.6 Sesgos	81
3.7 Tamaño muestral	81
3.8 Métodos estadísticos	82
3.9 Consideraciones éticas del estudio.....	83
3.9.1 Principio de autonomía	83
3.9.3 Principio de justicia	83
3.9.4 Principio de beneficencia	83
3.9.5 Principio de no maleficencia	84
Capítulo IV.....	85
RESULTADOS	86
4.1. Características sociodemográficas	86

Tabla 14: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según sexo y antecedentes al ingreso.....	86
4.2. Clasificación etiológica	87
Tabla 15: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según etiología	87
4.3. Clasificación según severidad	88
Tabla 16: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según escalas de severidad	89
4.4. Aplicación de las escalas de severidad	91
Tabla 17: Comparación de mortalidad según puntaje Atlanta en pacientes con pancreatitis aguda	92
Tabla 18: Determinación de evaluación con puntaje de Marshall en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones y mortalidad.....	93
Tabla 19: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de Marshall en pacientes con pancreatitis aguda.....	94
Tabla 20: Determinación de evaluación de APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones y mortalidad.....	95
Tabla 21: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda	96
Tabla 22: Determinación de evaluación de puntaje de Ranson en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones	97
Tabla 23: Asociación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de puntaje de Ranson en pacientes con pancreatitis aguda	98
Tabla 24: Determinación de evaluación de Puntaje de BISAP en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones	100
Tabla 25: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de BISAP en pacientes con pancreatitis aguda	101
Tabla 26: Determinación de evaluación de índice de severidad de TAC en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones	101

Tabla 27: Comparación de estancia media hospitalaria según índice de severidad de TAC en pacientes con pancreatitis aguda	102
4.5. Análisis del desarrollo de complicaciones locales	103
Tabla 28: Distribución de intervenciones sobre complicaciones locales.....	103
Tabla 29: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según realización de tipo de necrosectomía	104
Tabla 30: Comparación de realización de necrosectomía según índice de severidad TAC y mortalidad	104
Tabla 31: Comparación de estancia media hospitalaria según realización de necrosectomía en pacientes con pancreatitis aguda.....	105
4.6. Análisis de mortalidad.....	106
Tabla 32: Distribución de casos con pancreatitis aguda fallecidos en UCI según causa de muerte y momento del fallecimiento	106
Tabla 33: Comparación de mortalidad según lesión renal aguda en pacientes con pancreatitis aguda	107
Tabla 34: Determinación de evaluación de niveles de procalcitonina en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones o mortalidad.....	108
Tabla 35: Comparación de mortalidad según estancia fuera de UCI en pacientes con pancreatitis aguda	109
Tabla 36: Comparación de mortalidad según estancia fuera de UCI en pacientes con pancreatitis aguda	109
Tabla 37: Comparación de complicaciones tempranas y tardías según reducción del hematocrito en pacientes con pancreatitis aguda.....	110
4.7. Otros hallazgos	110
Capítulo V.....	112
DISCUSIÓN	113
5.1. Análisis	113

5.2. Limitaciones del estudio.....	119
5.3. Conclusiones	119
Referencias bibliográficas	121
ANEXOS	132

Resumen

La pancreatitis aguda es la principal causa de ingreso por patologías digestivas en diversos centros a nivel mundial, su comportamiento es multi sistémico, con diversas complicaciones pancreáticas y extra pancreáticas y progresión a la manifestación grave de la enfermedad en el 20% de los casos, por lo que resulta esencial el reconocimiento temprano de variables con impacto en el pronóstico.

En Costa Rica, la literatura publicada de esta entidad es escasa y no hay evidencia del comportamiento y perfil clínico de los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos. El objetivo de este trabajo de investigación fue caracterizar a los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Calderón Guardia durante el periodo del 2015 al 2017. Se realizó un estudio retrospectivo observacional. Se reclutaron 44 pacientes adultos con diagnóstico de pancreatitis aguda.

De los 44 pacientes analizados, con diagnóstico de Pancreatitis Aguda, 56.8% fueron hombres y el 29.5% asociaban diabetes mellitus, hipertrigliceridemia o etilismo. La etiología más frecuente fue la pancreatitis de origen biliar en el 45.5% y el 43.2% del total correspondían a pancreatitis aguda moderadamente severa. El puntaje de Marshall mayor a 2 tuvo asociación con tiempo de estancia en UCI, muerte intrahospitalaria y muerte en UCI. El puntaje APACHE II mayor a 8 puntos tuvo asociación con tiempo de estancia hospitalaria y el puntaje Ranson de 3-5 puntos con desarrollo de complicaciones locales. La lesión renal aguda tuvo asociación significativa con mortalidad que fue de 11.4% en total.

Summary

Acute pancreatitis is the main cause of admission for digestive diseases in various centers worldwide, its behavior is multi-systemic, with various pancreatic and extra pancreatic complications and progression to the severe manifestation of the disease in 20% of cases. Therefore, early recognition of variables with an impact on the prognosis remains essential.

In Costa Rica, the published literature of this entity is limited and there is no evidence of the behavior and clinical profile of patients admitted to the Intensive Care Unit. The objective of this thesis was to characterize patients diagnosed with Acute Pancreatitis admitted to the Intensive Care Unit during the period 2015 to 2017. A retrospective observational study was performed. A total of 44 adult patients with a diagnosis of Acute Pancreatitis, admitted to the Intensive Care Unit of the Calderón Guardia Hospital were recruited.

From the 44 patients that were diagnosed with Acute Pancreatitis, 56.8% were men, 29.5% had Diabetes mellitus, hypertriglyceridemia or ethylism. The most frequent etiology was biliary pancreatitis in 45.5% and 43.2% of the total corresponded to moderately severe acute pancreatitis. Marshall score of 2 or more was associated with ICU length of stay, in-hospital death and death in the ICU. The APACHE II score at 8 or more points was associated with hospital length time and the Ranson score of 3-5 points with the development of local complications. The acute renal injury had a significant association with mortality that was 11.4% in total.

Lista de tablas	
Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Tabla de contenidos	5
Resumen	12
Summary	13
Lista de tablas.....	14
Lista de gráficos	21
Lista de figuras.....	22
Lista de abreviaturas	23
Capítulo I	1
INTRODUCCIÓN	2
1.1 Antecedentes	2
1.2 Pregunta de la investigación.....	3
1.3 Objetivos	3
CAPÍTULO II.....	4
MARCO TEÓRICO	5
2.1 Generalidades estructurales y funcionales del páncreas	5
2.2 Fisiología de la célula acinar	7
2.3 Fisiología de la célula ductal	10
2.4 El eje enteropancreático	10
2.5 Mecanismos de autoprotección pancreática	11
2.5.1 Distribución enzimática en compartimentos.....	12

2.5.2 Homeostasis de calcio intracelular	12
2.5.3 Equilibrio ácido básico	13
2.5.4 Síntesis de inhibidores de proteasa	14
2.6 Epidemiología de la pancreatitis aguda	14
2.7 Fisiopatología de la pancreatitis aguda	15
2.7.1 Señalización anormal de calcio	17
2.7.2 Activación prematura de precursores enzimáticos	17
2.7.3 Rol del factor nuclear kappa B	18
2.7.4 Disfunción mitocondrial	19
2.8 Disfunción orgánica	19
2.8.1 Mecanismos de lesión pulmonar	20
2.8.2 Mecanismos de lesión renal.....	20
2.8.3 Alteraciones hemodinámicas	21
2.9 Etiopatogenia.....	22
2.9.1 Pancreatitis inducida por alcohol.....	23
Tabla 1. Efectos del alcohol en el desarrollo de pancreatitis aguda	24
2.9.2 Pancreatitis inducida por ácidos biliares.....	24
2.9.3 Otros mecanismos de pancreatitis aguda	28
Tabla 2. Factores de riesgo para pancreatitis aguda post CPRE	30
2.10 Presentación clínica	30
2.11 Abordaje diagnóstico.....	31
2.11.1 Criterios diagnósticos	31
2.11.2 Dolor abdominal	32

2.11.3 Marcadores de laboratorio	32
Tabla 3. Causas de hiperamilasemia	33
2.11.4 Estudios de imagen	34
Tabla 4. Índice de severidad en tomografía computarizada	37
2.12 Clasificación de la pancreatitis aguda	37
Tabla 5. Clasificación de la pancreatitis aguda según severidad	38
Tabla 6. Glosario de terminología en pancreatitis aguda	39
Tabla 7. Sistema de puntaje de Marshall modificado	41
2.13 Historia natural de la pancreatitis aguda	41
2.14 Escalas de pronóstico en pancreatitis aguda	42
2.15 Manejo de la pancreatitis aguda	45
2.15.1 Fluidoterapia	46
Tabla 8. Recomendaciones sobre fluidoterapia en pancreatitis aguda	50
2.15.2 Manejo nutricional	51
Tabla 9. Recomendaciones de la ACG y APA en el manejo nutricional de los pacientes con pancreatitis aguda.....	51
2.15.3 Uso de antibióticos en pancreatitis aguda	53
2.15.4 Control del dolor	54
2.15.5 Manejo quirúrgico de la pancreatitis aguda	56
Tabla 10. Indicaciones de cirugía en pancreatitis aguda por WJES	56
2.15.9 Rol de la CPRE en pancreatitis aguda	59
2.15.10 Abordaje de la hipertensión intraabdominal.....	60
Tabla 11. Algunos conceptos de hipertensión intraabdominal.....	61

Tabla 12. Recomendaciones en el manejo de hipertensión intraabdominal.....	62
Capítulo III	63
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	64
3.1 Diseño del estudio.....	64
3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	64
3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	64
3.2 Justificación del estudio	65
3.3 Participantes	65
3.4 Operacionalización de variables	65
Tabla 13. Operacionalización de variables	65
3.5 Fuente de datos	81
3.6 Sesgos	81
3.7 Tamaño muestral	81
3.8 Métodos estadísticos	82
3.9 Consideraciones éticas del estudio	83
3.9.1 Principio de autonomía	83
3.9.3 Principio de justicia	83
3.9.4 Principio de beneficencia	83
3.9.5 Principio de no maleficencia	84
Capítulo IV	85
RESULTADOS	86
4.1. Características sociodemográficas	86

Tabla 14: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según sexo y antecedentes al ingreso.....	86
4.2. Clasificación etiológica	87
Tabla 15: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según etiología	87
4.3. Clasificación según severidad	88
Tabla 16: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según escalas de severidad	89
4.4. Aplicación de las escalas de severidad	91
Tabla 17: Comparación de mortalidad según puntaje Atlanta en pacientes con pancreatitis aguda	92
Tabla 18: Determinación de evaluación con puntaje de Marshall en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones y mortalidad.....	93
Tabla 19: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de Marshall en pacientes con pancreatitis aguda.....	94
Tabla 20: Determinación de evaluación de APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones y mortalidad	95
Tabla 21: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda	96
Tabla 22: Determinación de evaluación de puntaje de Ranson en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones	97
Tabla 23: Asociación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de puntaje de Ranson en pacientes con pancreatitis aguda	98
Tabla 24: Determinación de evaluación de Puntaje de BISAP en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones	100
Tabla 25: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de BISAP en pacientes con pancreatitis aguda	101
Tabla 26: Determinación de evaluación de índice de severidad de TAC en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones	101

Tabla 27: Comparación de estancia media hospitalaria según índice de severidad de TAC en pacientes con pancreatitis aguda	102
4.5. Análisis del desarrollo de complicaciones locales	103
Tabla 28: Distribución de intervenciones sobre complicaciones locales.....	103
Tabla 29: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según realización de tipo de necrosectomía	104
Tabla 30: Comparación de realización de necrosectomía según índice de severidad TAC y mortalidad	104
Tabla 31: Comparación de estancia media hospitalaria según realización de necrosectomía en pacientes con pancreatitis aguda.....	105
4.6. Análisis de mortalidad	106
Tabla 32: Distribución de casos con pancreatitis aguda fallecidos en UCI según causa de muerte y momento del fallecimiento	106
Tabla 33: Comparación de mortalidad según lesión renal aguda en pacientes con pancreatitis aguda	107
Tabla 34: Determinación de evaluación de niveles de procalcitonina en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones o mortalidad.....	108
Tabla 35: Comparación de mortalidad según estancia fuera de UCI en pacientes con pancreatitis aguda	109
Tabla 36: Comparación de mortalidad según estancia fuera de UCI en pacientes con pancreatitis aguda	109
Tabla 37: Comparación de complicaciones tempranas y tardías según reducción del hematocrito en pacientes con pancreatitis aguda.....	110
4.7. Otros hallazgos	110
Capítulo V	112
DISCUSIÓN	113
5.1. Análisis	113

5.2. Limitaciones del estudio	119
5.3. Conclusiones	119
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
ANEXOS	132



Lista de gráficos

Gráfico 1: Etiologías de la pancreatitis aguda.....	104
Gráfico 2. Distribución de los casos de pancreatitis aguda según severidad por puntaje de Atlanta modificado.....	107
Gráfico 3. Distribución según disfunción orgánica por puntaje Marshall.....	107
Gráfico 4. Distribución de las estrategias sobre el manejo de las complicaciones locales.....	119

Lista de figuras

Figura 1. Representación esquemática de la célula acinar.....	24
Figura 2. Representación gráfica de los cambios en la concentración de calcio dentro del citoplasma de la célula acinar.....	24
Figura 4: Mecanismos propuestos de obstrucción de la vía bilio pancreática vinculados en pancreatitis.....	42
Figura 5: Canales relacionados con la captación de ácidos biliares en la célula apical.....	43
Figura 6. Evolución natural de la pancreatitis aguda.....	56
Figura 7. Mecanismos fisiopatológicos que sustentan la administración de fluidos en el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda.....	64
Figura 8. Algoritmo de manejo de la pancreatitis aguda, con énfasis en la toma de decisiones sobre el tratamiento de las complicaciones locales.....	72

Lista de abreviaturas

Ach: Acetil colina

ACG: Colegio Americano de Gastroenterología (por sus siglas en inglés)

APA: Asociación Americana del Páncreas

ARDS: Síndrome de distrés respiratorio agudo (por sus siglas en inglés)

ATP: Adenosin trifosfato

CCK: Colecistoquinina

CLPA: Colección líquida peripancreática aguda

CNA: Colección necrótica aguda

Cols.: Colaboradores

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

FNkB: Factor nuclear kappa B

HIA: Hipertensión intraabdominal

mmHg: Milímetros de mercurio

NA: Necrosis amurallada

PA: Pancreatitis aguda

PA EI: Pancreatitis aguda edematosa intersticial

PAM: Presión arterial media

PAN: Pancreatitis aguda necrotizante

PIA: Presión intraabdominal

PP: Pseudoquiste pancreático

RMI: Resonancia magnética de imagen

SCA: Síndrome compartimental abdominal

SPINK1: Inhibidor de serin proteasas tipo Kazal 1

TC: Tomografía computarizada

TEA: Analgesia torácica epidural (por sus siglas en inglés)

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VIP: Péptido intestinal vasoactivo

Capítulo I

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La pancreatitis aguda es una patología sistémica que requiere de un abordaje multidisciplinario. Es frecuente la disfunción orgánica concomitante, presencia de complicaciones locales e infecciones desarrolladas durante la evolución, que traducen una considerable morbilidad y un reto en cuanto al manejo clínico de estos pacientes.

Resulta esencial establecer la necesidad de manejar esta población en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), para lo cual se han diseñado diversos puntajes con diferentes rangos de validez y evidencia, que representan una de las herramientas utilizadas de manera cotidiana para la toma de decisiones.

Una descripción del perfil sociodemográfico y clínico de la población con pancreatitis aguda es fundamental para el conocimiento general del comportamiento de esta patología en población costarricense, su evolución en una UCI y los aspectos relacionados a la morbilidad.

Como se analizará a fondo en este trabajo de investigación, el manejo de esta patología ha evolucionado con los años, desde estrategias invasivas de manejo que se traducen en peores desenlaces clínicos, hacia estrategias conservadoras, mínimamente invasivas y con cambios radicales sobre la mortalidad en comparación a décadas anteriores.

Los estudios de imagen como el ultrasonido endoscópico y la tomografía computarizada no solo han modificado la eficacia diagnóstica en esta población, sino que han generado la llegada de un nuevo arsenal terapéutico, sobre el manejo de las complicaciones intraabdominales características de esta entidad.

El soporte orgánico y la disponibilidad en crecimiento de estas estas estrategias, en las unidades de cuidados intensivos del país, traducen múltiples interrogantes ante la escasa literatura nacional en este ámbito.

1.2 Pregunta de la investigación

¿Cuál es el perfil sociodemográfico y clínico de los pacientes con Pancreatitis Aguda ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Calderón Guardia, durante el periodo 2015 al 2017?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

1.3.1.1. Caracterizar a los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Calderón Guardia durante el periodo de 2015 al 2017.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1. Describir las principales variables sociodemográficas y la condición de salud de la población en estudio.

1.3.2.2. Describir la evolución clínica de acuerdo con los criterios de severidad.

1.3.2.3. Describir el abordaje terapéutico y complicaciones de la población en estudio.

CAPÍTULO II

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Generalidades estructurales y funcionales del páncreas

El páncreas es una estructura glandular anexa al tubo digestivo, constituida por un componente exocrino, que produce secreción de enzimas digestivas y un componente endocrino, fundamentalmente ligado al metabolismo de hidratos de carbono¹.

Las primeras descripciones de este órgano fueron realizadas en la antigua Grecia, donde la apariencia del tejido pancreático, en ausencia de huesos o cartílagos, generó influencia en su nombre, que radica del término *pan kreas* (“todo carne”), haciendo referencia a su constitución; al cual inicialmente se le atribuían funciones protectoras sobre los vasos sanguíneos mesentéricos y el estómago. No fue hasta 1642, cuando Johann Wirsung describió la estructura del órgano con los ductos principales, que se vaciaban en el intestino, y en 1664 la capacidad secretora fue atribuida por Regnier de Graaf².

El páncreas es un órgano retroperitoneal, posterior al estómago, entre el duodeno y el bazo; compuesto por tejido glandular exocrino en un 85%, matriz extracelular en un 10%, tejido ductal y vascular en un 4% y menos del 2% de la masa pancreática es tejido endocrino organizado en islotes de Langerhans¹.

Desde el punto de vista descriptivo, el páncreas está constituido por: cabeza, cuello, cuerpo y cola, dando origen a un conducto pancreático principal, que inicia en la cola y atraviesa el parénquima pancreático hasta la cabeza, donde entra en íntimo contacto con el conducto colédoco, proveniente de las vías biliares, formando un ámpula que desemboca en la papila duodenal mayor, de la segunda porción del duodeno. Adicionalmente, se origina un conducto pancreático de menor calibre, que atraviesa el parénquima y desemboca en la papila duodenal menor. De manera histórica estas estructuras son conocidas por epónimos que se utilizan indistintamente, detallando así el conducto pancreático principal o de Wirsung, el conducto pancreático accesorio o de Santorini y el ámpula hepatopancreática o de Vater³.

A diario el páncreas produce aproximadamente 1200-1500 ml de secreción alcalina con un pH entre 7.1-8.2 constituida por agua, bicarbonato y múltiples enzimas digestivas, que al entrar en contacto con el quimo neutralizan su pH, inactivan la pepsina y se inicia la fase intestinal de la digestión⁴.

El aporte sanguíneo arterial del páncreas está sustentado por la arteria esplénica y por ramas arcadas pancreatoduodenales superiores, en disposición anterior y posterior, ramas de la arteria gastroduodenal y arterias pancreatoduodenales inferiores, anterior y posterior, ramas de la arteria mesentérica superior. El drenaje venoso es producido por las venas pancreáticas, tributarias de la vena esplénica y la vena mesentérica superior.

El drenaje linfático es sustentado por vasos que confluyen generalmente, sobre los ganglios pancreatoesplénicos, pilóricos, mesentéricos superiores y celíacos.

La inervación pancreática es producida por el nervio vago y los nervios esplácnicos abdomino pélvicos, con distribución simpática y parasimpática sobre los islotes y los acinos pancreáticos³.

La disposición del tejido pancreático exocrino es distribuida en lóbulos pequeños que contienen los acinos pancreáticos; cada uno de ellos es drenado por un único conducto intralobular. Los grupos de lóbulos separados por tabiques de tejido conjuntivo son drenados por conductos interlobulares de mayor tamaño que drenan en un conducto principal que conecta toda la glándula a la luz del tracto gastrointestinal.

Los acinos representan la unidad funcional del páncreas, caracterizados por una agrupación de 15 a 100 células que sintetizan alrededor de 20 enzimas digestivas, a razón de zimógenos o precursores enzimáticos inactivados que ejercen su función al llegar al lumen intestinal⁵.

Las células acinares liberan su contenido a conductos que confluyen y son tapizados por células ductales, que son especializadas en el transporte de fluidos y electrolitos, drenando así la secreción pancreática exocrina a ductos, de mayor calibre que finalmente forman los conductos principales.

El componente endocrino del páncreas está constituido por los islotes de Langerhans, un conglomerado celular que abarca aproximadamente 1 millón de células, distribuidas de manera difusa en el parénquima pancreático, fundamentalmente en la cola e irrigadas por una amplia red de capilares fenestrados, que distribuyen las hormonas producidas hacia otros tejidos. Se distinguen subpoblaciones, dentro de las cuales se describen las *células beta*, que abarcan un 50-80% del contenido del islote y producen insulina. Las *células F* o *PP*, constituyen un 10-35% del total y producen polipéptido pancreático, las *células alfa* (5-20% del total) producen glucagón. El 5% restante es constituido por *células delta* que producen somatostatina y células épsilon que producen ghrelina. Se han descrito otras subpoblaciones celulares raras dentro del islote con producción de otras hormonas, actualmente en estudio⁶.

A continuación, se describirán los aspectos esenciales en fisiología de la célula acinar y ductal, de gran importancia en la comprensión de la fisiopatología de la pancreatitis aguda. Los aspectos relacionados a la fisiología endocrina del páncreas no forman parte del tema central de la presente revisión.

2.2 Fisiología de la célula acinar

Bajo un estado de reposo, en ausencia de estímulos, las células presentan una secreción enzimática baja, denominada *vía secretora constitutiva*. Bajo un estímulo usualmente hormonal, las células acinares producen secreción enzimática, en un proceso dependiente de energía y a través de una *vía secretora regulada*. La célula acinar muestra dos patrones diferentes de secreción regulada; la secreción monofásica y bifásica⁵, que va depender del mecanismo hormonal iniciado y presenta implicaciones fundamentales en el desarrollo de la pancreatitis aguda, lo cual será descrito más adelante.

El páncreas tiene una gran capacidad de síntesis proteica, que incluye enzimas digestivas con capacidades proteolíticas, amilolíticas y lipolíticas. Las enzimas con capacidad de auto digestión, son almacenadas y secretadas como precursores enzimáticos inactivos, denominados zimógenos.

Las enzimas digestivas son producidas en el retículo endoplásmico rugoso de la célula acinar, con posteriores cambios moleculares a través de fosforilación, sulfuración y glicosilación, incluyendo cambios conformacionales que resultan en las estructuras terciarias y cuaternarias de las enzimas. Posteriormente, se produce el transporte de estas moléculas desde el retículo endoplásmico al complejo de Golgi, mediado por cambios conformacionales regulados por proteínas tipo chaperonas. Una vez en el complejo de Golgi, se regula la distribución de las proteínas a compartimentos; las enzimas digestivas se distribuyen a los gránulos de zimógenos y las hidrolasas lisosómicas a los lisosomas⁷.

Se han descrito al menos 12 tipos de receptores distintos sobre la célula acinar, de los cuales el receptor muscarínico M3 es el más importante, además del receptor CCK, con afinidad a colecistoquinina y en menor proporción a gastrina, resulta esencial en la regulación de la secreción pancreática. Los receptores M3 y CCK poseen muchas similitudes; ambos son distribuidos sobre la membrana basolateral, y están acoplados a receptores ligados a proteína G, subtipo $G\alpha_q$, que induce transducción de señalización intracelular mediada por Fosfolipasa C y Calcio, culminando en un aumento de la secreción enzimática por parte de la célula acinar⁵.

La activación de los receptores acoplados a proteína $G\alpha_q$ a través del estímulo de Colecistoquinina (CCK) y Acetilcolina (ACh) (ver figura 1), produce una reacción de hidrólisis del fosfatidil inositol-4-bisfosfato, mediada por la fosfolipasa C, a 2 componentes: diacilglicerol e inositol-3-fosfato; que inducen liberación de calcio de las reservas celulares en el retículo endoplásmico, generando una elevación rápida del calcio libre citosólico (ver figura 2) necesario para producir una respuesta secretora a partir de enzimas como las proteínas quinasa, que son dependientes de la calmodulina, entre otras, cuyo estímulo secretor depende estrictamente del influjo de calcio.

La colecistoquinina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la secretina inducen receptores acoplados a proteína G_s , que utilizan AMP cíclico, como segun-

2.3 Fisiología de la célula ductal

La función esencial de la célula ductal, que reviste los conductos pancreáticos, es la secreción de un fluido constituido en esencia por agua y bicarbonato, que promueve la alcalinización e hidratación de las secreciones ricas en proteínas de la célula acinar, generando el flujo a través de estos conductos al lumen intestinal. Sus principales estímulos neuro hormonales son la secretina y la acetilcolina.

En la estructura de la célula ductal son esenciales 2 transportadores iónicos. El primero es el SCL26, que realiza intercambios transmembrana a nivel apical, de iones bicarbonato con iones cloruro, promoviendo el paso de bicarbonato a los conductos pancreáticos. El segundo, es un transportador de cloruro apical, que genera un efecto de reciclaje de cloruro, a través de la secreción apical, hacia el lumen ductal de cloruro, que es captado por el transportador SCL26, para generar el intercambio con bicarbonato. El más importante de estos canales iónicos es el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), relacionado con la enfermedad mencionada.

El bicarbonato disponible para la secreción ductal proviene de 2 vías principales. La primera es a través del transporte de sodio y bicarbonato en la membrana basolateral, y el segundo es a partir de la generación de bicarbonato intracelular dependiente de anhidrasa carbónica, que cataliza la reacción de agua y dióxido de carbono para producir ácido carbónico, que se disocia espontáneamente a bicarbonato (transportado al lumen ductal) e hidrogeniones, que se conducen hacia afuera de la célula, a través de canales de hidrogeniones y cotransportadores sodio/hidrogeniones⁵.

2.4 El eje enteropancreático

Como se ha comentado, la secreción de enzimas pancreáticas es regulada por mecanismos neuro hormonales, que generan la liberación de precursores enzimáticos al lumen duodenal, donde se produce la activación del tripsinógeno (tripsina, forma activa), mediada por una glicoproteína-peptidasa, localizada en el borde en cepillo de la mucosa duodenal, denominada enteroquinasa. Una vez ac-

tiva, la tripsina activa los otros precursores enzimáticos liberados al lumen duodenal⁷.

La secreción enzimática es controlada por un mecanismo de retroalimentación negativa, es decir los precursores enzimáticos que fueron activados en el lumen intestinal ejercen un mecanismo de supresión sobre la secreción pancreática. Para ilustrar el punto, la perfusión del interior del duodeno con fenilalanina (que estimula la digestión temprana) causa un incremento inmediato en las concentraciones plasmáticas de CCK y también una mayor secreción de quimiotripsina y otras enzimas pancreáticas. Por otra parte, la perfusión simultánea con tripsina suprime la secreción de CCK y quimiotripsina. Se han establecido diversas hipótesis, sobre la producción duodenal de un factor liberador de CCK, el cual es inhibido por las enzimas pancreáticas activadas en el lumen duodenal, regulando así la secreción pancreática.

Las proteínas ingeridas, se acoplan a las proteasas activadas en el lumen intestinal, lo que incrementa la fracción libre del factor liberador de CCK, incrementando las concentraciones séricas de CCK que produce secreción de enzimas pancreáticas por 2 mecanismos: activación directa de receptores de CCK en la célula acinar, y activación del sistema nervioso autónomo que produce Ach, un estímulo adicional para la secreción enzimática de la célula acinar. Por otra parte, la secreción de las células ductales también está determinada por mecanismos de retroalimentación. La acidificación del duodeno, producida por el paso de quimo con el vaciamiento gástrico, libera secretina⁸ que, como se mencionó, es uno de los reguladores esenciales de la secreción ductal.

2.5 Mecanismos de autoprotección pancreática

A continuación, se describen los principales mecanismos que impiden la activación de las enzimas pancreáticas dentro de la célula acinar. Cuando se da el fracaso de alguno de estos mecanismos, se ha comprobado que incide con el desarrollo de pancreatitis aguda (PA).

2.5.1 Distribución enzimática en compartimentos

La célula acinar es la de mayor producción proteica en todo el organismo. Su principal producto son enzimas inactivas que están diseñadas para activarse en el tubo digestivo. Las células acinares también producen hidrolasas lisosomales, que tienen funciones de digestión celular. Una vez producidas y transportadas al complejo de Golgi, estas enzimas inactivas son agrupadas y almacenadas dentro de vacuolas condensadas que posteriormente se transforman en gránulos zimógenos, en su recorrido y maduración a la superficie celular⁹, proceso que transcurre de manera paralela pero independiente a la producción de hidrolasas lisosomales que son almacenadas y distribuidas en otros compartimentos que maduran eventualmente dentro de los lisosomas. De estas enzimas lisosomales, la cathepsina B tiene capacidad de activar la tripsina dentro de la célula acinar, lo cual representa la base que define la hipótesis que co-localización; integrando a las hidrolasas lisosomales como paso limitante en la activación prematura de proteasas⁷.

Es decir, los gránulos de zimógeno son organelas especializadas de las células acinares pancreáticas, para el almacenamiento de precursores enzimáticos inactivados¹⁰ y un fracaso en estos mecanismos se ha implicado al desarrollo de PA.

2.5.2 Homeostasis de calcio intracelular

Como se mencionó, el calcio es un mediador fundamental en la señalización intracelular, producto del estímulo de la célula acinar por la CCK y la Ach, que conlleva a la exocitosis de precursores enzimáticos^{5,6,7,8}.

La célula acinar mantiene una estricta regulación del influjo de calcio intracelular, proveniente en esencia del retículo endoplásmico y del transporte extracelular. Incluso en condiciones de reposo (ver figura 2) la concentración de calcio intracelular oscila lentamente. El patrón de influjo de calcio durante los periodos de estímulo se caracteriza por un incremento en la frecuencia de oscilaciones, sin mayor efecto sobre la amplitud del influjo de la onda; contrario a lo que ocurre en

condiciones de hiperestimulación celular, donde la concentración de CCK o ACh es de 2 a 10 veces mayor al estímulo fisiológico que induce la secreción enzimática, seguido por ausencia posterior de oscilaciones del influjo de calcio que produce inhibición de la secreción, al alterar de los componentes citoesqueléticos necesarios para esta respuesta⁵.

La regulación estricta del influjo de calcio en la célula acinar representa un mecanismo de señalización compleja, que se ha implicado como uno de los posibles mecanismos iniciales en la pancreatitis aguda^{11,12}, como se analizará más adelante.

2.5.3 Equilibrio ácido básico

En el tracto digestivo, el estómago y el páncreas son ejemplos extremos del transporte de ácidos y bases para suplir las demandas de la digestión, pero a su vez mantienen un pH intracelular fisiológico que evita el daño de las organelas y la eventual muerte celular¹³. La secreción ductal es alcalina y pretende neutralizar el quimo-ácido proveniente del vaciamiento gástrico y posiblemente la secreción acinar que ha sido investigada en modelos animales, donde se describe que la exocitosis de los gránulos zimógenos provenientes de la célula acinar genera acidificación del lumen tubular, proceso que puede estar implicado en el desarrollo de pancreatitis aguda¹⁴.

Como ha sido descrito en la sección 2.3, el bicarbonato proveniente del transporte extracelular y metabolismo celular es secretado a la luz tubular. Para mantener el equilibrio ácido básico y electroquímico de la célula, se han descrito diversos transportadores de protones en la célula ductal. Sobre la membrana basolateral, se expresan transportadores de sodio e hidrogeniones que producen el paso de hidrogeniones de la célula al intersticio y eventualmente a la sangre, donde son neutralizados por los sistemas de amortiguamiento de la circulación. Sobre la membrana apical, donde se produce un flujo mayor de bicarbonato a la luz del conducto pancreático, se han descrito ATPasas de potasio e hidrogeniones, similares a las encontradas en estómago y colon; lo que resulta en secreción de hidro-

geniones al lumen tubular. A pesar de lo contradictorio de este mecanismo, que podría intuir acidificación de la secreción tubular, su función esencial radica en evitar la alcalinización excesiva de la secreción ductal, donde un pH mayor a 8 produce daño cáustico de las células tubulares, así como un hacer de mecanismo de amortiguamiento sobre la secreción alcalina ductal¹³. De esta manera, no solo la alteración de la secreción acinar puede estar vinculada con la pancreatitis aguda; sino además con defectos en los múltiples y complejos mecanismos que pretenden equilibrar el estado ácido base de la célula ductal¹⁴.

2.5.4 Síntesis de inhibidores de proteasa

El páncreas también posee mecanismos de protección que impiden la activación de enzimas digestivas dentro de las células acinares. En 1948, un inhibidor de la secreción de tripsina¹⁶ se aisló de extractos de páncreas bovino, actualmente denominado inhibidor de serin-proteasas tipo Kazal 1 (SPINK 1), la cual es una molécula multifuncional a la que se le atribuyen funciones de crecimiento celular, regulación de muerte celular y autofagia, así como inhibición de proteasas en las células acinares pancreáticas.

El balance entre tripsina activada y SPINK 1 es esencial en el desarrollo de pancreatitis aguda. En modelos animales con manipulación de los genes que codifican SPINK1, se ha observado no solo un incremento en los niveles citosólicos de tripsina activada, sino un incremento en la autofagia de las células acinares, lo que traduce funciones tanto de inhibición de proteasas, como de integridad de la célula acinar¹⁷.

2.6 Epidemiología de la pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es la principal causa de ingreso por patologías digestivas en diversos centros a nivel mundial, con una incidencia global, según Xiao et al.¹⁸, de 33.74 por 100 000 pacientes al año y una mortalidad de 1.16 por cada 100 000 pacientes al año.

La colelitiasis y el consumo de alcohol son los principales factores de riesgo, si bien se describen múltiples etiologías adicionales, entre ellas: hipertrigliceridemia, hipercalcemia, fármacos, condiciones autoinmunes, defectos anatómicos, alteraciones genéticas y algunos agentes infecciosos. Cabe destacar que el riesgo de desarrollar pancreatitis biliar es menor al 2% en los pacientes con colelitiasis asintomática y en el caso de pancreatitis alcohólica y en los pacientes con consumo importante de alcohol, aunque el riesgo incrementa aproximadamente 4 veces con un consumo mayor a 400 gramos de alcohol por mes¹⁹.

El riesgo de pancreatitis alcohólica es mayor en hombres que en mujeres, posiblemente atribuido a diferencias en el consumo de alcohol o a un trasfondo genético²⁰.

Los fármacos representan menos del 5% de las causas de pancreatitis aguda (PA). Siendo las asociaciones más frecuentes la azatioprina, la 6-mercaptopurina, el ácido valproico y los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina²¹.

La mortalidad de la pancreatitis aguda ha disminuido a lo largo de los años; actualmente con una mortalidad global cercana al 2%, incrementada por factores como: mayor edad, obesidad, desarrollo de infecciones intrahospitalarias y severidad de la pancreatitis²².

2.7 Fisiopatología de la pancreatitis aguda

La fisiopatología de la pancreatitis aguda es compleja, con fenómenos aún desconocidos y con hipótesis en constante actualización. Hay una serie de eventos desencadenados en la célula acinar, tras la exposición a toxinas como el tabaco, el alcohol o los ácidos biliares, que incluyen: señalización patológica de calcio, disfunción mitocondrial, activación prematura del tripsinógeno a nivel intra acinar, estrés del retículo endoplásmico y mecanismos disregulados de autofagia²³.

El daño de las células acinares producido por un fenómeno de autodigestión estimula una respuesta inflamatoria con infiltración de neutrófilos y macrófa-

gos, además de liberación de citoquinas en el parénquima pancreático, fundamentalmente factor de necrosis tumoral e interleucinas 1, 2 y 6.

De manera independiente a la injuria y al mecanismo de inflamación, en algunas ocasiones la respuesta del organismo es grave y no regulada, generando disfunción orgánica y predisposición a infecciones, producto de un riesgo aumentado de traslocación bacteriana del lumen intestinal a la circulación¹⁹. La activación patológica del tripsinógeno ha sido descrita como mecanismo importante en la necrosis pancreática; sin embargo, al menos la mitad del daño celular acinar ocurre de manera independiente a este mecanismo. La activación del factor nuclear kappa B (NFkB), ha sido establecida como un evento temprano y paralelo a la activación del tripsinógeno, si bien aún no se comprende en su totalidad los mecanismos que inician estos eventos. Un factor identificado hasta el momento es la señalización intracelular patológica de calcio, la cual representa probablemente la respuesta más temprana en la pancreatitis aguda ante un estímulo incitante^{24, 25}, la cual será más detallada en la sección siguiente.

Uno de los eventos característicos de la pancreatitis aguda es la respuesta inflamatoria sistémica, conducida por citoquinas, las cuales son liberadas por el estímulo de las enzimas digestivas circulantes a los macrófagos, pero también se ha descrito liberación directa de citoquinas inflamatorias por las células acinares en estados de activación de enzimas pancreáticas²⁶.

El daño vascular es un paso integral en la inflamación pancreática y la disfunción orgánica, el cual es desencadenado por diversos mediadores, fundamentalmente el factor activador de plaquetas. La activación endotelial, el incremento de la permeabilidad capilar y activación de la coagulación, con incremento del rodamiento leucocitario, adhesión y trans migración al tejido pancreático han sido descritos en la pancreatitis aguda²⁷.

El deterioro de la microcirculación pancreática, que culmina en trombosis microvascular, es responsable de los cambios isquémicos tempranos que eventualmente pueden producir necrosis pancreática. Además, se ha demostrado aumento del tono de las arteriolas y alteración de los esfínteres de las arteriolas intra acinares, que genera hipoperfusión, respuesta que sugiere que el tejido pancreático

co es altamente susceptible al estrés isquémico y no tiene reserva compensatoria²⁸.

2.7.1 Señalización anormal de calcio

Como se representa en la figura 2, la secreción de la célula acinar depende de cambios en el calcio intracelular, el cual es regulado de manera estricta y alteraciones en el influjo traducen un mecanismo esencial de la activación intra acinar de proteasas. Una de las mayores reservas de calcio intracelular está representada por el retículo endoplásmico, que contiene receptores inositol-3-fosfato y de rianodina. Además, la célula acinar contiene reservas ácidas de calcio, distribuidas en los gránulos de zimógeno del polo apical granular, los lisosomas y endosomas dentro de los cuales se encuentran las vacuolas endocíticas post exocitóticas, que se sobre expresan en escenarios patológicos, como el exceso de alcohol y ácidos biliares²⁹.

La activación intracelular del tripsinógeno depende, entre otros aspectos, de la concentración de CCK. Los picos de calcio intracelular, inducidos por 10 picomoles (pM) de CCK no producen activación intra-acinar de tripsinógeno; contrario a lo que ocurre cuando la concentración de CCK se eleva a 10 nano moles (nM), que induce la activación de proteasas, mecanismo claramente vinculado a la fisiopatología de la PA. Resulta más claro al analizar modelos animales en experimentación donde la utilización de quelantes de calcio intracelular, se asoció a niveles indetectables de tripsina citosólica activada³⁰.

A pesar de que no se logra dilucidar completamente el rol del calcio intracelular en la PA, se ha demostrado que un flujo anormal de calcio citosólico está presente en escenarios patológicos. Los mecanismos que traducen elevaciones sostenidas del calcio intracelular son producto de los receptores que son inducidos durante una respuesta fisiológica; sin embargo, el calcio proveniente de reservas ácidas, incluyendo el de las vacuolas sobre expresadas en condiciones patológicas, es el de mayor impacto en la activación intracelular de proteasas²⁹.

2.7.2 Activación prematura de precursores enzimáticos

En modelos experimentales ha sido ampliamente descrito el rol de la activación prematura de zimógenos pancreáticos, como mecanismo de daño celular y destrucción del parénquima pancreático, de manera independiente al mecanismo etiológico³¹. La tripsina intracelular está implicada como mecanismo temprano del daño tisular pancreático, a pesar de que la persistencia y progresión de la respuesta inflamatoria aguda es independiente a la activación de tripsinógeno intracelular³².

Bajo esta premisa, se considera que solo el 50% del daño tisular pancreático en PA, es producto de la muerte de células acinares por la activación prematura de proteasas, el daño restante ocurre por vías independientes a ésta³³. De esta manera, y a partir de modelos experimentales, se establece que, a pesar del rol esencial en la activación temprana del tripsinógeno, no es ese el único mecanismo responsable en esta compleja entidad, por lo que se abandona la teoría “unicentrista” sostenida durante 100 años³⁴.

A continuación, se describen mecanismos implicados en la progresión de la respuesta inflamatoria y daño tisular, que ocurren de manera paralela a los fenómenos previamente descritos.

2.7.3 Rol del factor nuclear kappa B

El factor nuclear kappa B (FNkB), es un elemento de transcripción de células eucariotas, perteneciente a una familia de proteínas implicadas en procesos de señalización celular³⁵. La activación del FNkB es un fenómeno temprano e independiente a la activación prematura de proteasas, el cual está implicado en la progresión y persistencia de la respuesta inflamatoria que perpetua el daño tisular³². En modelos experimentales, la activación del FNkB está implicada en la PA severa, con daño local y respuesta inflamatoria sistémica³³.

Las células acinares resultan esenciales en la respuesta inflamatoria. Ante estímulos nocivos, se ha demostrado su capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria y perpetuarla a través de vías relacionadas al FNkB, cuya activación depende de la señalización anormal de calcio³², anteriormente mencionada.

No está claro el mecanismo que induce la activación de la vía de transcripción celular mediada por el FNkB, si bien múltiples mediadores inflamatorios y la isquemia tisular son desencadenantes de esta vía. Su activación estimula la producción de citoquinas y moléculas de adhesión celular implicadas en la respuesta inflamatoria inicial. Está claro que la activación de esta vía precede a la activación prematura de proteasas y a su vez es dependiente de calcio, calcineurina y proteína quinasa C, usualmente presentes en estados de hiperestimulación acinar. La expresión del FNkB ocurre en dos fases, la primera producto de los fenómenos previamente descritos y la segunda a expensas de la infiltración celular al tejido pancreático y la producción de factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), tanto por las células inflamatorias como por las células acinares, demostrando la importancia del $\text{TNF}\alpha$ en la inducción de esta vía de transcripción³⁵.

2.7.4 Disfunción mitocondrial

Las mitocondrias representan la fuente energética que mantiene el metabolismo celular acinar, a través de la producción de adenosín trifosfato (ATP). Así las cosas, las mitocondrias tienen una compleja interacción con la señalización intracelular de calcio citosólico que promueve la activación del ciclo de Krebs, la producción de ATP y el mantenimiento del potencial de membrana de reposo mitocondrial.

El estrés oxidativo inducido por la respuesta inflamatoria produce disfunción de los canales de calcio, así como enzimas relacionadas a la producción de ATP³⁶, generando defectos sobre la permeabilidad y el potencial de membrana de reposo mitocondrial, con liberación consecuente de su contenido al citosol, induciendo apoptosis celular³³.

2.8 Disfunción orgánica

La persistencia de la respuesta inflamatoria en aproximadamente el 20% de los casos progresa a disfunción orgánica, la cual en pancreatitis aguda se ca-

racteriza fundamentalmente por insuficiencia respiratoria, lesión renal aguda y compromiso cardiovascular, que juntas representan la principal causa de mortalidad temprana en pancreatitis²⁷.

2.8.1 Mecanismos de lesión pulmonar

En los casos de pancreatitis aguda con disfunción orgánica la hipoxemia inicial es producida principalmente por alteración en la relación ventilación-perfusión, que genera formación de cortos circuitos pulmonares de hasta un 30% del gasto cardíaco, sin cambios radiológicos aparentes. Posteriormente, en cerca del 33% de los casos, se presentan complicaciones pulmonares con manifestaciones radiológicas y grados variables de repercusión clínica, que pueden progresar a un síndrome de distrés respiratorio agudo.

Dentro de los mecanismos propuestos de lesión pulmonar, la tripsina causa daño vascular, incremento de la permeabilidad endotelial, leucoestasis e incremento de la coagulación intravascular de la microcirculación pulmonar³⁷. Durante la pancreatitis aguda se produce un prominente reclutamiento de polimorfonucleares a los capilares pulmonares, asociado a una compleja interacción entre granulocitos, células endoteliales, mediadores inflamatorios y sustancias producidas por el endotelio, que en conjunto amplifican el daño pulmonar. En fases tardías de esta respuesta, se producen graves alteraciones de la membrana alveolo capilar, formación de edema intersticial y alveolar con engrosamiento de las paredes alveolares³⁸.

2.8.2 Mecanismos de lesión renal

Los mecanismos de respuesta inflamatoria descritos son responsables además de las alteraciones del funcionamiento renal. El factor de necrosis tumoral puede actuar directamente a nivel glomerular y tubular, causando isquemia y necrosis de las células epiteliales tubulares³⁹; además de incrementar las moléculas de adhesión endotelial, que genera invasión de granulocitos en páncreas, riñón,

pulmón y diversos órganos afectados, donde se genera desgranulación celular y fagocitosis, con generación de especies de oxígeno reactivo⁴⁰.

En etapas tempranas de la pancreatitis aguda, los mediadores inflamatorios causan vasoconstricción de las vísceras abdominales, generando redistribución de flujo y una rápida disminución del flujo sanguíneo renal. Durante la progresión de la enfermedad se perpetúan estos fenómenos que siguen deteriorando el flujo sanguíneo y eventualmente generando lesión renal⁴¹.

Además, la presencia de tripsina en la circulación, induce la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que genera un incremento temporal de la presión arterial, bajo una condición de hipovolemia e hipotensión, causando un incremento de la resistencia vascular renal, reducción marcada de la filtración glomerular y disminución del flujo sanguíneo renal efectivo⁴⁰.

2.8.3 Alteraciones hemodinámicas

La pancreatitis aguda con disfunción orgánica se puede acompañar de múltiples manifestaciones que repercuten sobre el funcionamiento del sistema cardiovascular, incluyendo alteraciones en la conducción cardíaca, la contractilidad y reducción del tono vascular que en conjunto implican una posible progresión a un estado de choque circulatorio⁴².

Hasta el momento se ha descrito una compleja respuesta inflamatoria que acompaña a los casos de pancreatitis aguda, por lo general severa. La disfunción multiorgánica presente en estos casos se asocia con el deterioro del funcionamiento cardiovascular, que se traduce en reducción sobre las cifras de presión arterial, afectando la perfusión de múltiples órganos y sistemas, empeorando la disfunción orgánica inicial. Un mecanismo propuesto a este fenómeno es el desbalance desencadenado entre mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores liberados por la respuesta inflamatoria⁴³.

Desde el punto de vista hemodinámico, los pacientes con PA severa se caracterizan por un perfil hiper dinámico representado por un índice cardíaco incrementado y reducción de las resistencias vasculares periféricas, similar al de los

pacientes con sepsis. A pesar de que en los casos más severos la reducción del índice cardíaco puede estar presente, se evidencia un estado de miocardio depresión, que es producto de los efectos de la inflamación aguda sobre el desempeño miocárdico.

La hipovolemia es un hallazgo característico de los pacientes con PA y presenta una relación lineal al grado de severidad del cuadro. En modelos experimentales se ha demostrado una franca reducción del volumen intravascular, que ronda el 30% a las 6 horas de aparición de la enfermedad; lo cual puede explicarse por la fuga capilar estimulada por la respuesta inflamatoria y la disfunción endotelial, que genera paso de líquido trasudativo con un importante contenido proteico hacia los espacios, pleural, alveolar y peritoneal⁴².

2.9 Etiopatogenia

Las causas más frecuentes de PA son la enfermedad de vía biliar por coledocolitiasis y el consumo excesivo de alcohol, representando el 70% de los casos. Otras etiologías como la hipertrigliceridemia, usualmente a rangos mayores de 1000 mg/dL, fármacos, autoinmunidad, hipercalcemia, trauma, agentes infecciosos, defectos genéticos y anatómicos o posterior a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), representan las etiologías usuales restantes⁴⁴.

La PA es una condición que evoluciona a través de diferentes fases. La fase inicial es desencadenada por la exposición a un agente etiológico, a pesar de que no todos los pacientes expuestos a factores relacionados con PA desarrollan la enfermedad; y no todos los pacientes con esta condición evolucionan a los estados progresivos de disfunción orgánica perpetuada por la respuesta inflamatoria, cuya severidad es variable. De esta manera, episodios repetitivos de PA están vinculados con el desarrollo de pancreatitis crónica. A continuación, se detalla el efecto de la exposición a estos factores desencadenantes con el desarrollo de la enfermedad⁴⁵.

2.9.1 Pancreatitis inducida por alcohol

Como se ha analizado ya, la asociación entre el abuso de alcohol y el desarrollo de PA está claramente definida y se encuentra descrita en la literatura durante hace más de 100 años. Junto a la PA de etiología biliar, la PA inducida por alcohol comprende el 70% de los casos de PA¹⁹, por lo que los efectos del alcohol sobre la fisiología pancreática y el impacto en el desarrollo de la enfermedad, resultan esenciales para la finalidad de esta revisión⁴⁶. En la tabla 1, se resumen los principales eventos desencadenados por el alcohol, vinculados en el desarrollo de PA.

El consumo estimado de alcohol para desarrollar PA, es de al menos 80 gramos por día por al menos 6 años, si bien solo el 5% de los pacientes con consumo significativo de alcohol desarrollan PA⁴⁷, por lo que se ha propuesto que la pancreatitis alcohólica no solo es producida por el etilismo crónico, sino una compleja interacción entre factores genéticos, dieta alta en grasa y tabaquismo⁴⁶. El tabaco, en modelos animales, se ha propuesto como un factor que potencia la disfunción de la microvasculatura pancreática, acelerando la progresión de la enfermedad⁴⁸.

El metabolismo del etanol tiene implicaciones particulares en la etiopatogenia de la PA inducida por alcohol. El etanol se metaboliza por una vía oxidativa, que depende de 2 enzimas: alcohol-deshidrogenasa y citocromo p450 2E1; pero también por una vía no oxidativa dependiente de sintetasas de etil-éster de ácidos grasos.

El metabolismo oxidativo genera especies reactivas de oxígeno y acetaldehído, implicados en la activación de células estrelladas del parénquima pancreático, incremento en la expresión de citoquinas pro inflamatorias y disminución de la relación NAD⁺/NADH que promueve el estrés oxidativo. Por otra parte, el metabolismo no oxidativo del etanol genera ácidos grasos de etil-éster que inducen la transcripción de FNkB, incrementan el calcio citosólico y producen inhibición de proteínas de matriz extracelular. Sumado al daño oxidativo producido por los metabolitos del alcohol, el incremento del calcio intracelular se ha asociado a la acti-

vación intra acinar de proteasas, alteraciones en el funcionamiento del retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial, depleción de adenosín trifosfato y necrosis celular⁴⁶.

Tabla 1. Efectos del alcohol en el desarrollo de pancreatitis aguda

Exposición al alcohol	
Inhibición de la secreción acinar	Inducción de expresión de citoquinas inflamatorias
Disfunción micro tubular	Inducción de necrosis e inhibición de apoptosis
Inducción de estrés oxidativo	Generación de fragilidad lisosomal
Aumento de transcripción de FNkB	Alteración de la permeabilidad celular

Adaptado de (46)

2.9.2 Pancreatitis inducida por ácidos biliares

La generación de litos en la vía biliar ha sido parte de la historia de la PA desde su asociación en el siglo XVII². A pesar de múltiples estudios, principalmente en modelos animales y cadavéricos, no ha sido posible explicar el mecanismo exacto que produce pancreatitis en escenarios de obstrucción de la vía biliar, fundamentalmente por enfermedad litiásica. Lo que sí está establecido es que para desencadenar un cuadro de pancreatitis aguda, se debe producir una migración de los litos desde la vesícula, hasta la vía biliar; ya que no todos los pacientes con colelitiasis desarrollan pancreatitis aguda⁴⁹.

De manera histórica, se citan en la literatura dos modelos hipotéticos, propuestos por Eugene Opie en el siglo XX, que pretenden explicar el mecanismo que produce pancreatitis aguda biliar. El primer modelo establece que la obstruc-

ción del conducto pancreático principal producida por la migración del lito hacia el páncreas crea una oclusión al flujo de la secreción pancreática, generando daño celular. El segundo modelo establece que la impactación de un lito en ámpula biliar-pancreática genera un conducto común entre la vía biliar y el páncreas, produciendo flujo de la vía biliar hacia el páncreas y desencadenando daño tisular⁵⁰.

A pesar de que estas hipótesis han sentado las bases que pretenden establecer los mecanismos en PA biliar, modelos experimentales han generado interrogantes sobre dichos fenómenos mecánicos⁵⁰. Por ejemplo, la comunicación entre el conducto pancreático principal y la vía biliar es menor a 6 milímetros⁵¹, lo que imposibilita el flujo de la vía biliar al páncreas y una impactación de un lito a este nivel produciría oclusión de ambos conductos⁴⁹.

Otro punto en contra del modelo de Opie de “conducto común” se basa en los gradientes de presión de los flujos biliar y pancreático. Incluso ante la presencia de un modelo anatómico que respete los fundamentos del “conducto común” de Opie, la presión del flujo pancreático excede a la del flujo biliar, lo que produciría flujo de la secreción pancreática hacia la vía biliar, no en relación opuesta como establece esta hipótesis⁵².

De esta manera, a pesar de que aún no se establece el mecanismo involucrado en el desarrollo de PA biliar, los modelos históricos propuestos por Opie, resultan insostenibles a la fecha. Sin embargo, múltiples teorías que pretenden enlazar los efectos de los ácidos biliares sobre la fisiología de la célula acinar se mantienen en constante actualización. Kamaldeen et al. realizaron un trabajo sobre modelos animales, induciendo PA a través de la infusión de ácidos biliares sobre las células acinares, generando resultados muy interesantes. La exposición de las células acinares a los ácidos biliares, generó activación de calcineurina dependiente del flujo de calcio citosólico, respuesta que se pudo inhibir con la utilización de inhibidores de calcineurina, acción que resultó en atenuación del daño celular. En este modelo se estudiaron dos vías ampliamente conocidas en el desarrollo de PA y previamente expuestas en esta revisión; la activación intracelular de proteasas y la translocación de la vía de FNkB, los cuales son mecanismos independientes de daño tisular, pero ambas son mediadas por calcineurina⁵³.

Para estudiar los efectos que produce la obstrucción de la vía biliar, Mooren et al. realizaron un estudio en modelos animales, donde se realizaron ligaduras de los conductos colédoco y pancreático principal. Bajo estas condiciones, se observó un cambio temprano en la señalización de calcio intracelular. Esta descripción patológica de calcio, está relacionada con la activación prematura de proteasas y el inicio de pancreatitis⁵⁴.

Otro hallazgo importante, demostrado en modelos con roedores, es el efecto directo de los ácidos biliares sobre la célula acinar, mecanismo que puede estar implicado en PA, cuando la obstrucción de la vía bilio-pancreática genera paso de los ácidos biliares a nivel intersticial e intravascular. Los ácidos biliares, particularmente los mono-hidroxilados, como el ácido taurocólico, producen inhibición directa de los canales de calcio del retículo endoplásmico, con la consecuente reducción de las reservas de calcio, lo que produce entrada de calcio al citosol desde la membrana apical o desde vesículas de reserva, generando señalización anormal⁵⁵.

Para definir el mecanismo que describa el transporte de los ácidos biliares al citosol de las células acinares, Kim et al. realizaron un trabajo en modelos animales, donde analizan dos posibles mecanismos. El primero es el hallazgo de un cotransportador de sodio-taurocolato apical sobre la célula acinar, que representa el 25% de la captación de ácidos biliares sobre la membrana apical y su rol en PA estaría vinculado con la captación de ácidos biliares, provenientes del reflujo de la secreción de la vía biliar hacia el conducto pancreático. El otro mecanismo está regulado por un intercambiador polipeptídico de aniones orgánicos dependiente de bicarbonato y localizado en la membrana basolateral, lo que explicaría la captación de ácidos biliares que circulan en la sangre y el intersticio⁵⁶.

En las figuras 4 y 5 se describen los diagramas propuestos por Opie descritos inicialmente y los transportadores de ácidos biliares de la célula acinar, respectivamente.

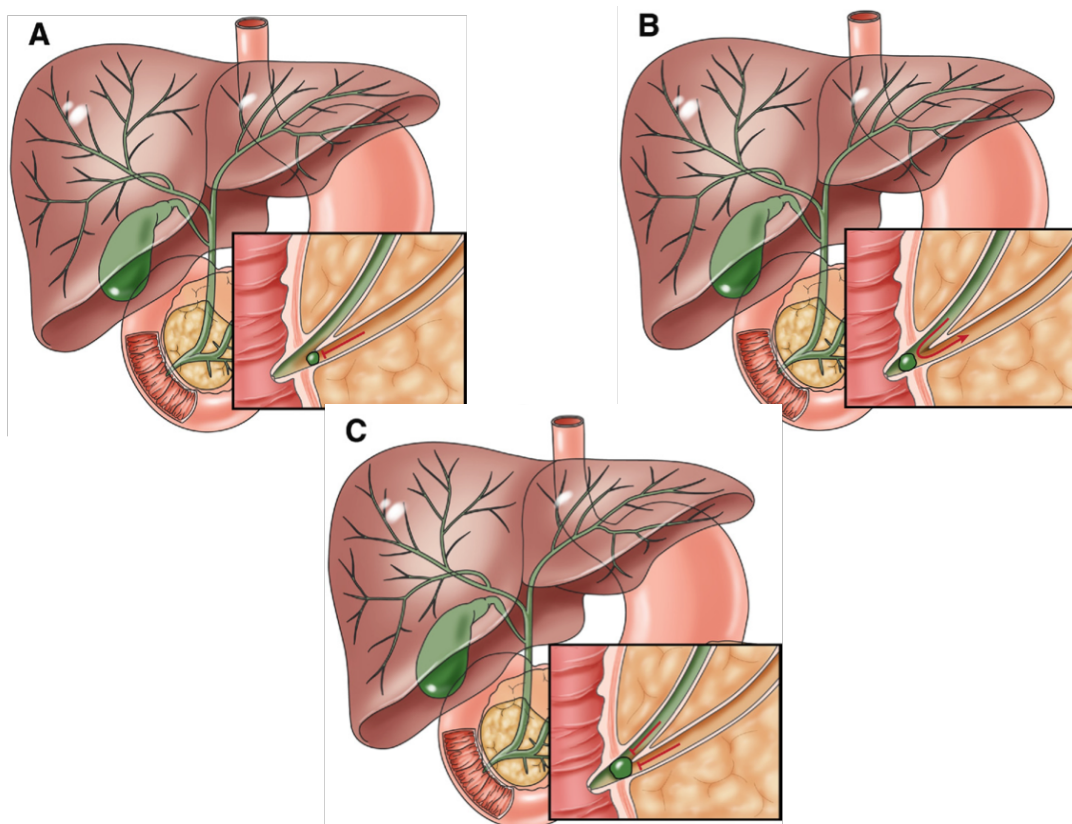


Figura 4: Mecanismos propuestos de obstrucción de la vía bilio-pancreática vinculados en pancreatitis. Descripción: A. Obstrucción única del conducto pancreático principal. B. Obstrucción ampular con la generación de una vía común entre el conducto colédoco y el conducto pancreático principal. C. Obstrucción de ambos conductos por el lito. Adaptado de (57).

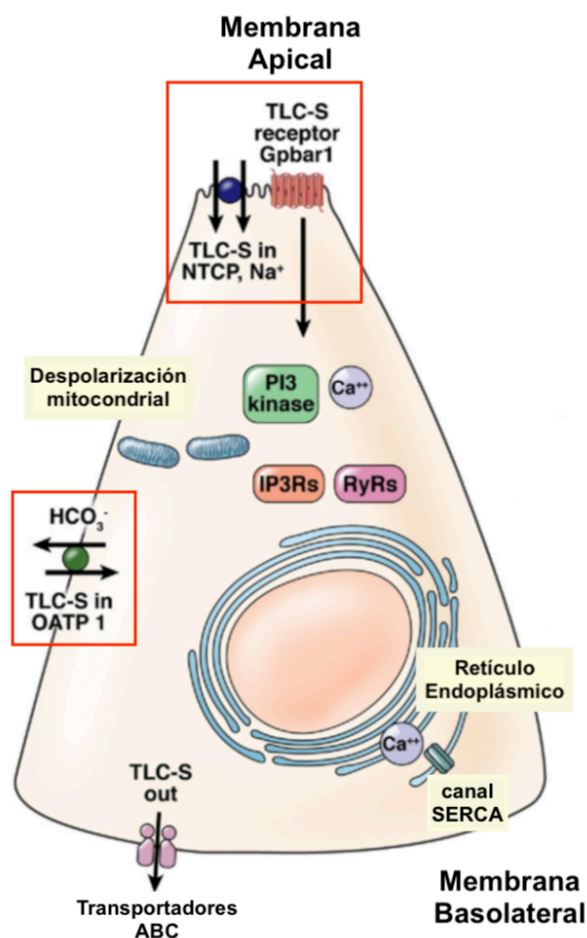


Figura 5: Canales relacionados con la captación de ácidos biliarés en la célula apical. Los dos transportadores relacionados al transporte de ácidos biliarés a nivel intra acinar están señalados en rojo. Adaptado de (57).

2.9.3 Otros mecanismos de pancreatitis aguda

La PA por hipertrigliceridemia reporta una incidencia de 2-5%, usualmente en escenarios con niveles séricos de triglicéridos en ayunas mayores a 1000 mg/dL⁵⁸. El mecanismo exacto que produce PA en estados de hipertrigliceridemia es controversial y no está totalmente definido, si bien el incremento de ácidos grasos libres circulantes en sangre produce daño directo a las células acinares y la microvasculatura pancreática⁵⁹.

En menos del 5% de los casos la PA se asocia a fármacos, con más de 100 drogas relacionadas al desarrollo de la enfermedad y por mecanismos poco

claros. Los fármacos relacionados de manera más frecuente son: azatioprina, mercaptopurina, ácido valproico e inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; que generan usualmente cuadros leves de PA y se considera una etiología de exclusión⁵⁸.

En casos de PA recurrente o pancreatitis crónica, se describen factores genéticos asociados que influyen en el desarrollo de la enfermedad. Las más relacionadas suelen ser: mutaciones en genes que codifican el tripsinógeno, el inhibidor de proteasas Kazal tipo 1, el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, la quimiotripsina C y los canales de calcio⁶⁰.

Como etiología de descarte, en el 5-10% de los casos los pacientes desarrollan PA post CPRE⁵⁸. Se describen escenarios de riesgo para el desarrollo de esta condición los cuales se resumen en la tabla 2, pero principalmente destacan: antecedentes de PA, mujeres jóvenes, disfunción concomitante del esfínter de Oddi y problemas directamente relacionados a la complejidad del procedimiento y experiencia del endoscopista.

El diagnóstico se confirma en todo paciente que presente los criterios revisados de Atlanta en el 2012, 24 horas posteriores a la elaboración del procedimiento. En cuanto a su fisiopatología, se desconocen los mecanismos exactos; pero se evidencian como posibles mecanismos: obstrucción del esfínter de Oddi durante la instrumentación, daño hidrostático, químico y/o alérgico producido por el medio de contraste utilizado; los cuales desencadenan una respuesta inflamatoria local que induce daño tisular pancreático producto de la activación prematura de proteasas, la infiltración de células inflamatorias y producción de citoquinas⁶¹.

El porcentaje restante de casos está representado por etiologías infrecuentes principalmente secundario a trauma o cirugía mayor en pacientes con circulación extracorpórea, hipercalcemia e infecciones fundamentalmente virales y parasitarias. Menos del 1% de los casos son asociados a patología autoinmune, dentro de los cuales la enfermedad relacionada a inmunoglobulina G isotipo 4 representa una etiología recientemente descrita que se aleja del tema central de esta revisión⁵⁸.

Tabla 2. Factores de riesgo para pancreatitis aguda post CPRE

Relacionados al paciente	Relacionados al procedimiento
Sexo femenino	Experiencia del endoscopista
Adultos jóvenes	Canulación dificultosa
Disfunción del esfínter de Oddi	Número de intentos de canulación
Antecedente de pancreatitis post CPRE	Canulación del conducto pancreático
Antecedente de pancreatitis recurrente	Inyección en el conducto pancreático
Bilirrubinas séricas normales	Intervención ampular

Adaptado de (58)

2.10 Presentación clínica

De manera independiente a la etiología de la PA; la presentación clínica suele estar encabezada por dolor abdominal y vómitos. Entre el 40 al 70% de los casos de PA, se caracterizan por dolor abdominal epigástrico con o sin irradiación a la espalda, náuseas y vómitos⁶².

El dolor abdominal es de instauración gradual, con una intensidad máxima entre 10 a 20 minutos desde el inicio, sin asociar cambios con relación a la posición y con irradiación en banda en el 50% de los casos; si bien entre 5-10% de los pacientes no desarrollan dolor abdominal, siendo una característica de presentación clínica fatal⁶³.

Los hallazgos a la exploración física varían con relación a la severidad del cuadro. En casos leves el único hallazgo suele ser dolor abdominal a la palpación epigástrica⁶⁴. En casos severos, los pacientes lucen gravemente enfermos, con distensión abdominal usualmente producida por íleo. Pueden asociar rigidez abdominal similar a la peritonitis generalizada, lo que limita el diagnóstico diferencia-

⁶³. Es frecuente la presencia de taquicardia, taquipnea, hipotensión arterial, incluso febrícula⁸.

Los hallazgos de semiología descritos en PA necro-hemorrágica se presentan en menos del 1% de los casos; el signo de Grey Turner se caracteriza por equimosis a nivel de los flancos y el signo de Cullen por equimosis en la región periumbilical⁶³. Estos hallazgos a pesar de asociarse a PA hemorrágica no son específicos, pero si traducen una mortalidad aproximada de 37%⁶².

La presencia de síntomas sistémicos es frecuente en casos severos. La taquipnea con respiración superficial suele traducir la presencia de exudado inflamatorio subdiafragmático que genera irritación y respiración dolorosa; aunque puede acompañarse de derrame pleural, atelectasias, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) o falla cardíaca. Las manifestaciones neurológicas como agitación, desorientación o somnolencia están presentes como efecto la abstinencia al alcohol, la respuesta inflamatoria, el compromiso hemodinámico o los efectos directos de las enzimas digestivas sobre el sistema nervioso central. La ictericia puede estar presente en casos de coledocolitiasis, obstrucción de la vía biliar por edema de la cabeza del páncreas o enfermedad hepática asociada⁶³.

Otros hallazgos poco frecuentes descritos en la evolución clínica en PA son: pancreatitis con nódulos subcutáneos y necrosis grasa que se puede acompañar de poliartritis, denominado síndrome de PPP; que usualmente preceden al inicio de dolor abdominal u ocurren en ausencia de éste⁶⁵.

2.11 Abordaje diagnóstico

2.11.1 Criterios diagnósticos

El diagnóstico de PA se confirma con los criterios establecidos por el Colegio Americano de Gastroenterología⁶⁶ (ACG, por sus siglas en inglés). La presencia de 2 de los 3 siguientes criterios confirma el diagnóstico:

1. Dolor abdominal característico de la enfermedad
2. Niveles séricos de amilasa y/o lipasa mayores a 3 veces el límite superior normal establecido por el laboratorio.

3. Hallazgos característicos en estudios de imagen abdominal.

2.11.2 Dolor abdominal

En la sección 2.10 se describen los hallazgos característicos en la presentación clínica. Las guías del ACG, establecen las características del dolor al momento del diagnóstico. Se caracteriza por ser constante, de localización en epigastrio o hipocondrio izquierdo, irradiado a espalda, tórax o flancos; pero su descripción no es específica. La intensidad del dolor no correlaciona con severidad y un dolor localizado en la región inferior del abdomen debe sugerir una etiología alternativa⁶⁶.

2.11.3 Marcadores de laboratorio

El diagnóstico se sustenta con la determinación sérica de lipasa o amilasa. Alrededor de 85% de los pacientes con PA tiene un aumento de amilasa sérica, que suele aumentar en las primeras 24 horas del inicio del cuadro y permanece alta de tres a siete días⁶⁷. En la tabla 3 se enumeran etiologías adicionales que pueden producir incrementos de la amilasa sérica.

Tabla 3. Causas de hiperamilasemia

Enfermedades pancreáticas	Enfermedades no pancreáticas	Otras
Pancreatitis aguda	Insuficiencia renal	Úlcera péptica perforada
Pancreatitis crónica	Enfermedad de glándulas salivales: parotiditis, sialolitiasis, sialoadenitis	Colecistitis, coledocolitiasis
Pseudoquiste pancreático	Neoplasias: Mama, Ovario, Pulmón, Esófago	Obstrucción intestinal
Fístula pancreática	Macroamilasemia	Ruptura de embarazo ectópico
Necrosis pancreática	Cetoacidosis diabética	Hiperamilasemia postoperatoria
Trauma de páncreas	Embarazo	Peritonitis
Neoplasia de páncreas	Quemaduras	Fármacos: opiáceos

Adaptado de (67)

Diferentes métodos de laboratorio se han propuesto para establecer el diagnóstico de PA, entre ellos: amilasa sérica, lipasa sérica, amilasa y tripsinógeno urinarios. En cuanto a los criterios diagnósticos propuestos por el ACG, únicamente la determinación de amilasa y lipasa séricas están estandarizadas⁶⁶.

La utilización de amilasa urinaria en el diagnóstico de PA fue propuesta por Hedström et al. en un estudio con 500 pacientes con dolor abdominal agudo, de los cuales se confirmó el diagnóstico de PA en 52 pacientes, mostrando una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97% en el diagnóstico⁶⁸. Por otra parte, Rompianesi et al.³³ realizaron una exhaustiva revisión para comparar a través de un metaanálisis la efectividad diagnóstica de la amilasa sérica, lipasa sérica, tripsinógeno-2 urinario y amilasa urinaria, solas o en conjunto en el diagnóstico de PA en pacientes con dolor abdominal, severo, persistente epigástrico o difuso.

Se incluyeron todos los estudios que evaluaron la efectividad diagnóstica de estos marcadores a excepción de estudios de casos y controles. En total se in-

cluyeron 5056 pacientes distribuidos en 10 estudios. La sensibilidad reportada para la amilasa sérica determinada al ingreso fue de 71% con una especificidad de 99%, con una franca reducción en el desempeño diagnóstico si se determinaba entre 48 y 72 horas posteriores al ingreso, reportando una sensibilidad de 25% y una especificidad de 97%. La especificidad reportada de la lipasa sérica fue de 80% al ingreso y de 69% entre 48 y 72 horas después, con una especificidad de 93% al ingreso y 91% a las 48-72 horas. El tripsinógeno urinario reportó una sensibilidad de 72% y una especificidad de 90%. La determinación de amilasa urinaria muestra una sensibilidad y especificidad muy variable, con un riesgo de sesgo al momento de la determinación no claro y sin reportarse en el *Forest Plot* de esta revisión, la sensibilidad es del 44-83% y la especificidad de 86-99%.

Utilizando estos criterios, el 25% de los pacientes con PA no fueron diagnosticados, 1 de cada 10 pacientes fue diagnosticado a pesar de no tener PA y la utilidad en el diagnóstico se redujo drásticamente de acuerdo con el tiempo de evolución y determinación del estudio desde el ingreso. Por último, a pesar de la intención de los autores de realizar un análisis comparativo de la efectividad diagnóstica de estas pruebas, no fue posible dada la no convergencia de los modelos⁶⁹.

2.11.4 Estudios de imagen

Los estudios de imagen son esenciales en la evolución de los pacientes con PA. Establecen el diagnóstico ante casos sospechosos o sugieren diagnósticos adicionales, colaboran en la clasificación etiológica, fundamentalmente en casos de patología de la vía biliar, clasifican la severidad local de la enfermedad e identifican complicaciones pancreáticas y peri pancreáticas tempranas y tardías, además de la posibilidad de utilizarlos como guía a procedimientos diagnósticos y terapéuticos mínimamente invasivos⁷⁰.

La resonancia magnética (RMI) y la tomografía computarizada (TC) son las mejores modalidades para la visualización de la patología pancreática. La tomografía computarizada con medio de contraste es el *gold standard* para estable-

cer la severidad de la pancreatitis. La resonancia magnética está indicada en los casos de PA con alteración de la función hepática y sospecha de patología de la vía biliar que no se logra documentar por ultrasonido, en otros escenarios usualmente no es un estudio necesario⁶².

El ultrasonido transabdominal es por lo general el primer estudio realizado al ingreso, teniendo limitaciones relacionadas al operador, a la morfología del paciente y limitación para valorar el páncreas por el gas intestinal, si bien es útil en la valoración de la vía biliar, el desarrollo de colecciones y la guía de procedimientos mínimamente invasivos⁶⁷. Bajo estas consideraciones, el ACG establece como recomendación fuerte con baja evidencia, la realización de ultrasonido transabdominal al ingreso⁶⁶.

La realización de la TC en PA es parte del trabajo diagnóstico en cuanto a etiología y caracterización de la severidad, a pesar de que el momento óptimo para su realización es controversial⁶². La Asociación Americana del páncreas, recomienda actualmente la realización de una TC con medio contrastado, ante escenarios de baja certeza diagnóstica, confirmación de la severidad y ausencia de respuesta al tratamiento conservador o deterioro clínico. Ante estas condiciones, establecen un tiempo ideal de 72-96 horas para la primer TC desde el inicio de los síntomas⁷¹. Por otra parte, el ACG establece como recomendación para la realización de TC o RMI, el diagnóstico incierto o la ausencia de mejoría clínica tras el manejo inicial, posterior a 48-72 horas tras el ingreso al hospital⁶⁶.

A través de modelos animales, se ha planteado la controversia sobre los efectos del medio de contraste sobre la microcirculación pancreática y sus posibles efectos sobre el empeoramiento del cuadro clínico, si bien fueron estudios con gran limitación estadística y fuentes de sesgo⁷². Trasladando estos hallazgos de modelos animales, se han realizado trabajos de investigación sobre los efectos del medio contrastado sobre la microcirculación pancreática y su vínculo con el agravamiento de la necrosis en seres humanos, bajo la consideración de que han sido estudios retrospectivos que limitan la interpretación en la práctica clínica. Carmona et al. realizaron un análisis de cohorte en 126 pacientes con diagnóstico de PA leve, de los cuales 52 se realizaron una TC con medio contrastado y 74 no

fueron sometidos a TC, pretendiendo establecer la presencia de empeoramiento clínico en pacientes expuestos al medio de contraste; evidenciando un incremento en la incidencia de complicaciones locales y sistémicas en los pacientes que se sometieron a la TC sumado a un incremento en el tiempo de estancia hospitalaria⁷³. Una gran limitación de este estudio está en su naturaleza retrospectiva, y en la incapacidad de incluir otros factores que generaron deterioro clínico⁷².

Por otro lado, Uhl y colaboradores, realizaron un trabajo retrospectivo en 302 pacientes con PA moderada y severa, de los cuales 264 fueron sometidos a TC con medio de contraste en las primeras 96 horas desde el inicio de los síntomas e incluso posteriormente durante la evolución, mientras que en 38 pacientes no se realizó TC. Se realizó un análisis comparativo de tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad. No se presentaron diferencias significativas en cuanto a tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad total, con puntajes de APACHE II y niveles de proteína C reactiva similares en ambos grupos; los autores del presente estudio concluyen que, a pesar de la controversia sobre los efectos deletéreos del medio contrastado, la utilidad de la TC es crucial para la estratificación de los pacientes con alto riesgo de necrosis pancreática. Por último, se observó una reducción de la mortalidad temprana en el grupo que se sometió a la TC de 3.8% versus 15.8% en el grupo que no se realizó la TC (*valor p*= 0.002), tomando en cuenta la franca diferencia en el tamaño muestral de 264 versus 38 pacientes, respectivamente⁷⁴.

Otro aspecto a debatir sobre la TC en PA es el tiempo de realización, tomando en cuenta la historia natural de la enfermedad y que la instauración de las complicaciones locales tienen a ser tardías⁵⁸, para lo cual resulta esencial analizar el trabajo de investigación de Sharma et al, que realizaron un análisis retrospectivo de 214 pacientes, para establecer las diferencias sobre la realización de una TC temprana (primeros 4-5 días) versus tardía (6-14 días) desde el inicio de los síntomas. El índice de severidad por tomografía fue mayor en el grupo de TC tardía (6.65 ± 2.27 versus 5.52 ± 2.7 ; *P*= 0.005), sumado al mayor porcentaje de detección de complicaciones locales (84.8% vs. 68.4%; *P*= 0.011), sin cambios significativos sobre la mortalidad, persistencia de disfunción orgánica y necesidad de intervenciones quirúrgicas o endoscópicas, de esta manera los autores concluyen que

a pesar de que la TC temprana no traduce mayor disfunción orgánica ni muerte, la realización de la TC posterior a 5 días desde el inicio de los síntomas podría asociar mayor eficacia sobre la detección de complicaciones locales⁷⁵.

La TC tiene valor pronóstico en el abordaje de la PA, por lo que el tiempo de realización es fundamental para la clasificación más exacta del desarrollo de complicaciones locales. El índice de severidad de la TC (ver tabla 4) tiene una relación demostrada con la morbimortalidad. Un índice de severidad de TC alto se asocia a una mortalidad de 17% y morbilidad de 92% en comparación a índices de severidad de TC bajos que se relacionan con 2% de morbilidad y 0% de mortalidad⁷⁶.

La RMI usualmente está indicada en pacientes con alteración de la función hepática y sospecha de enfermedad de la vía biliar, que no se logró documentar por ultrasonido de abdomen, de otra manera por lo general no es un estudio indicado en el diagnóstico de PA⁶².

Tabla 4. Índice de severidad en tomografía computarizada

Grado	Puntaje	Necrosis	Puntaje
A. Normal	0	<30%	2
B. Crecimiento glandular	1	30-50%	4
C. Inflamación peripancreática	2	50%	6
D. Colección única	3		
E. 2 o más colecciones	4		

Adaptado de (77).

2.12 Clasificación de la pancreatitis aguda

A continuación, se desarrollará un abordaje que pretende caracterizar el cuadro de PA. La clasificación, además de ofrecer un plan terapéutico, brinda información sobre la necesidad de ingreso de los pacientes a una Unidad de Cuida-

dos Intensivos (UCI). Para facilitar la descripción de estos conceptos, se utilizará únicamente la terminología vigente en la literatura, en la clasificación de Atlanta en el 2012⁷⁸; términos como absceso pancreático, secuestro pancreático, necroma y necrosis pancreática organizada, están en desuso, la mención de estos términos debe eliminarse, para evitar confusión⁶³.

En la tabla a continuación se brinda la clasificación actual de la PA según severidad.

Tabla 5. Clasificación de la pancreatitis aguda según severidad

Grados de severidad	Definición
Pancreatitis aguda leve	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de disfunción orgánica • Ausencia de complicaciones locales
Pancreatitis aguda moderadamente severa	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción orgánica transitoria (menor a 48 horas) y/o • Complicaciones locales o sistémicas sin disfunción orgánica persistente
Pancreatitis aguda severa	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción orgánica persistente (mayor a 48 horas), única o múltiple

Adaptado de (78).

Para facilitación del lector, la clasificación de la PA, basado en severidad, amerita la revisión de 2 aspectos, primero un glosario sobre la terminología actual de las complicaciones locales en PA y segundo una revisión sobre la definición de disfunción orgánica temprana o persistente, de acuerdo con la escala de Marshall, lo cual se revisa en las tablas 6 y 7 respectivamente.

Tabla 6. Glosario de terminología en pancreatitis aguda

Término	Definición	Criterios tomográficos
Pancreatitis aguda edematosa intersticial (PA EI)	Inflamación aguda del parénquima pancreático y los tejidos peri pancreáticos, sin necrosis tisular reconocible	Reforzamiento del parénquima pancreático por captación del medio de contraste, sin hallazgos de necrosis peri pancreática
Pancreatitis aguda necrotizante (PAN)	Inflamación asociada con necrosis del parénquima pancreático y/o peri pancreática	Pérdida del reforzamiento del parénquima pancreático por ausencia de captación del medio de contraste y/o presencia de necrosis peri pancreática
Colección líquida peri pancreática aguda (CLPA)	Fluido peri pancreático asociado en una pancreatitis edematosa intersticial sin necrosis peri pancreática asociada. Este término se aplica solo dentro de las primeras 4 semanas después del inicio de la pancreatitis edematosa intersticial y sin las características de un pseudoquiste.	<ul style="list-style-type: none"> -Ocurre en el contexto de pancreatitis edematosa intersticial -Colección homogénea con densidad de fluido -Confinada por planos fasciales peri pancreáticos normales -No hay pared definible que encapsule la colección -Adyacente al páncreas (sin extensión intra pancreática)

Término	Definición	Criterios tomográficos
Pseudoquiste pancreático (PP)	Colección encapsulada de líquido con una pared inflamatoria bien definida, generalmente fuera del páncreas, con necrosis mínima o nula. Esta entidad generalmente ocurre más de 4 semanas después del inicio de la pancreatitis edematosa intersticial.	<ul style="list-style-type: none"> -Bien circunscrito -Densidad homogénea -Sin componente no líquido -Pared bien definida -Presentación más de 4 semanas después del inicio de la pancreatitis; ocurre después de una pancreatitis edematosa intersticial
Colección necrótica aguda (CNA)	Colección que contiene cantidades variables de líquido y necrosis asociadas con pancreatitis necrotizante; la necrosis puede afectar el parénquima pancreático y/o los tejidos peri pancreáticos	<ul style="list-style-type: none"> -Ocurre solo en el contexto de pancreatitis aguda necrotizante -Densidad heterogénea y no líquida de diversos grados en diferentes lugares -No hay pared definida -Ubicación: intra pancreática y/o extra pancreática
Necrosis amurallada (NA)	Colección madura y encapsulada de necrosis pancreática y/o peri pancreática que ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Ocurre después de 4 semanas del inicio de la pancreatitis necrotizante	<ul style="list-style-type: none"> -Heterogénea con densidad líquida y no líquida con diversos grados de loculación -Pared bien definida -Ubicación: intra pancreática y/o extra pancreática -Presentación en más de 4 semanas después del inicio de la pancreatitis necrotizante

Adaptado de (78).

La clasificación de la PA según severidad depende no solo de la descripción de las complicaciones locales mencionadas, sino de la caracterización de la disfunción orgánica, que como se analizó en la sección de fisiopatología es fundamentalmente renal, cardiovascular y pulmonar. De esta manera, el puntaje de Marshall pretende precisar una definición universal de disfunción orgánica en los pacientes con PA, estableciendo la disfunción orgánica como un puntaje mayor o igual a 2, en uno o más sistemas⁷⁸.

A continuación, se hace mención del puntaje de Marshall utilizado en la clasificación de severidad de estos pacientes.

Tabla 7. Sistema de puntaje de Marshall modificado

SISTEMA	PUNTAJE				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (Índice respiratorio: PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal (Creatinina sérica en mg/dL)	<1.4	1.4–1.8	1.9–3.6	3.6–4.9	>4.9
Cardiovascular (Presión arterial sistólica en mmHg)	>90	<90, respuesta a volumen	<90, no respuesta a volumen	<90, pH <7.3	<90, pH <7.2

Adaptado de (78). PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno, mg/dL: miligramos por decilitro, mmHg: miligramos por decilitro.

2.13 Historia natural de la pancreatitis aguda

Es esencial para la comprensión de esta enfermedad el conocimiento de la evolución en el tiempo desde la exposición a la injuria, hasta los mecanismos que traducen daño tisular pancreático, con o sin progresión a la necrosis, disfunción orgánica transitoria o persistente y además el desarrollo de complicaciones

locales tempranas y tardías, que pueden infectarse (ver figura 6). Hasta el momento se ha hecho una revisión puntual de los principales mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura, la etiopatogenia detrás de esto, el abordaje diagnóstico inicial y la clasificación de acuerdo con severidad.

Inicialmente, en la historia natural de esta enfermedad, se describen 2 fases. Una fase temprana, producida durante la primera semana desde el inicio de los síntomas. En esta fase, la isquemia y el edema local puede resolver, formar una colección líquida o progresar a necrosis y licuefacción del tejido glandular y las estructuras adyacentes. La segunda fase corresponde a la evolución de la enfermedad posterior a 7 días desde su inicio. De acuerdo con la clasificación, esta fase se presenta en pacientes con PA moderada y severa, ya que se acompaña de la aparición de complicaciones locales y disfunción orgánica⁷⁰.

En el 80-85% de los casos, se produce una PA edematosa intersticial, con una mortalidad menor al 2% y que su comportamiento puede variar de resolución en las primeras semanas, disfunción orgánica transitoria (menor a 48 horas) y/o formación de una colección líquida peri pancreática aguda que, si se organiza y persiste durante más de 4 semanas, se desarrolla un pseudoquiste pancreático. El 15-20% de los casos restantes contemplan la PA necrotizante cuya mortalidad se ve francamente determinada por la persistencia de la disfunción orgánica y el desarrollo de una colección necrótica infectada, dando lugar a lo que se conoce como PA crítica. La organización y persistencia de más de 4 semanas de la colección necrótica aguda, genera la necrosis amurallada. La mortalidad de la PA en las primeras 2 semanas está determinada por la disfunción orgánica, mientras que la mortalidad en las 2 semanas posteriores está determinada por el desarrollo de infecciones pancreáticas y extra pancreáticas⁵⁸.

2.14 Escalas de pronóstico en pancreatitis aguda

Entre el 15-20% de los pacientes con PA desarrollará una presentación severa de la enfermedad, con periodos prolongados de hospitalización, desarrollo de complicaciones y alta mortalidad⁶². Se define un claro consenso en la literatura

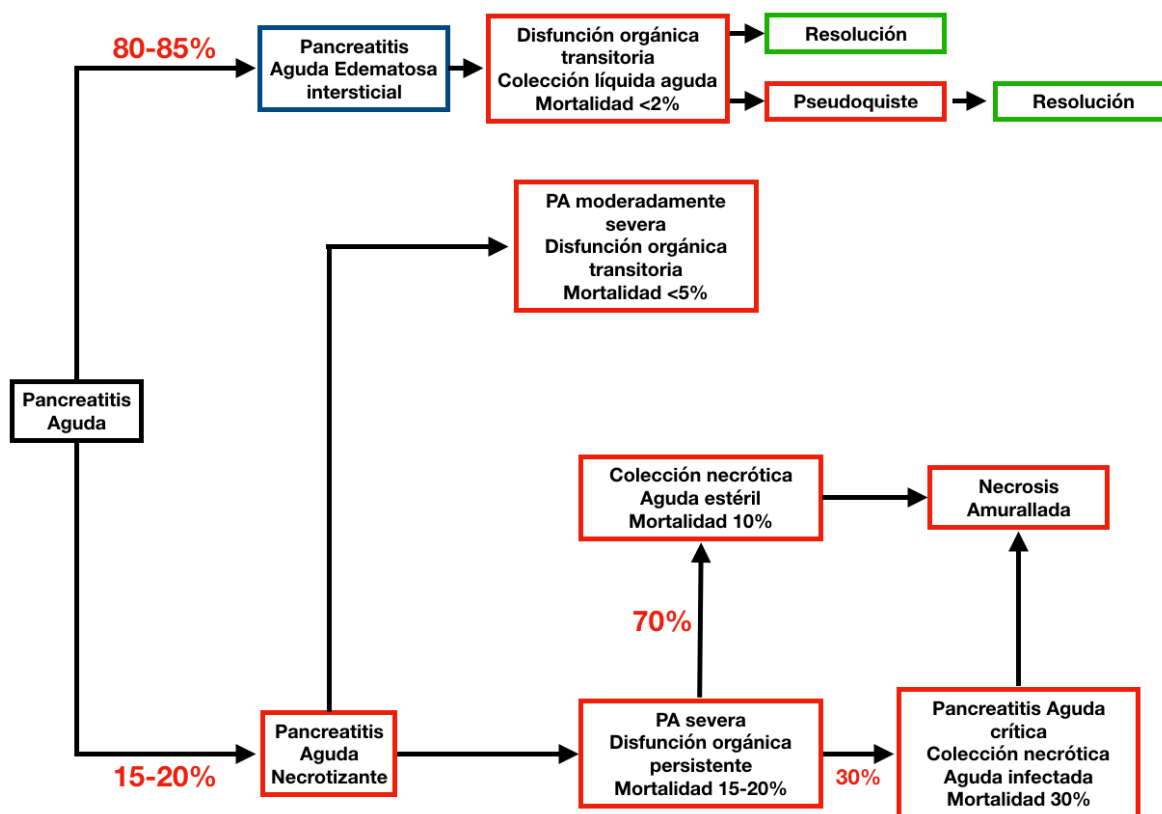


Figura 6. Evolución natural de la pancreatitis aguda representada de manera esquemática, de acuerdo con la clasificación por severidad, el desarrollo de complicaciones locales y el porcentaje de mortalidad. Adaptado de (58).

en utilizar la clasificación de Atlanta revisada en el año 2012, la cual define a la pancreatitis leve como un cuadro que no se acompaña de disfunción orgánica, ni complicaciones locales o sistémicas. La distinción entre pancreatitis moderadamente severa y pancreatitis severa se define por la duración de la disfunción orgánica, si es menor a 48 horas o mayor a 48 horas, respectivamente; con o sin complicaciones locales (ver tabla 5)⁶³.

Se ha demostrado que la disfunción orgánica persistente por al menos 48 horas es el marcador más confiable de gravedad en pancreatitis aguda. Su presencia ha sido evaluada por diversos puntajes y múltiples marcadores séricos, dentro de los cuales el de mayor respaldo en la literatura es el puntaje de Marshall modificado, que establece de manera sencilla y universal los 3 sistemas blanco,

afectados por la respuesta inflamatoria sistémica (respiratorio, cardiovascular y renal). La disfunción orgánica persistente se establece por la presencia de un puntaje de Marshall modificado mayor o igual a 2, por un tiempo mayor a 48 horas en al menos 1 de los sistemas afectados⁷⁹.

La mortalidad de la pancreatitis aguda tiene una íntima relación con la duración de la disfunción orgánica, donde se han descrito modelos de predicción pronóstica, de los cuales el puntaje de APACHE II tiene un valor demostrado en predecir pancreatitis aguda severa, probablemente por su capacidad de predecir disfunción orgánica de manera temprana. Si bien la mortalidad de los pacientes con un puntaje de APACHE II mayor a 8 se aproxima al 18%, puede ser de hasta un 35% en los pacientes con disfunción orgánica persistente, mayor a 48 horas⁸⁰.

Se han descrito múltiples modelos y escalas que pretenden definir el pronóstico de los pacientes con pancreatitis aguda, muchos de ellos validados de manera prospectiva. Desde la escala de Ranson publicada originalmente en 1974, que hasta la fecha es una herramienta que ha perdido utilidad, fundamentalmente por ser poco práctica y requerir 48 horas para ser completada⁸¹.

Otra herramienta pronóstica es el puntaje de BISAP que se ha propuesto como un método de reconocimiento temprano de pacientes con riesgo de muerte. En la publicación original, se evidenció que en la cohorte de validación sólo el 2.2% de los pacientes tenía la información necesaria para puntuar el APACHE II y se pretendía establecer de manera temprana y con menos recursos un puntaje comparativo en predicción al APACHE II, confirmándose estadísticamente su validez⁸². La puntuación BISAP fue una herramienta confiable para identificar a los pacientes con pancreatitis aguda en alto riesgo de resultados desfavorables. En comparación con los criterios de Ranson y APACHE II, la puntuación de BISAP superó estos puntajes en especificidad, pero con una sensibilidad sub óptima para predecir mortalidad y progresión a pancreatitis aguda severa, lo que debe tomarse en cuenta a la hora de utilizarlo en la práctica clínica⁸³.

En una revisión comparativa por Yang y cols.⁸⁴, de estas y otras escalas se establece una incertidumbre sustancial sobre las características de estos puntajes y su utilidad clínica; sin evidencia clara sobre estos modelos de predicción y

su impacto en el manejo, en los principales desenlaces y en su costo efectividad. Otras limitantes fundamentales para su uso se reflejan en el número de variables por herramienta; como en APACHE II con más de 10 variables, o en su predicción tardía, como ocurre con los criterios de Ranson que requieren 48 horas para establecer una predicción, o como ocurre en la mayoría de puntajes; que no han sido validados de manera repetida, salvo en sus publicaciones originales.

Los estudios de imagen representan otro parámetro para establecer severidad y predecir complicaciones, su tiempo de realización ha cambiado en la literatura, desde 2 días de su ingreso a los pacientes incluidos en el estudio de Balthazar y cols.⁷⁶, definiendo a la necrosis pancreática y las colecciones peri pancreáticas como los mayores predictores de severidad, hasta 5 días posteriores al diagnóstico, que ha demostrado mayor detección en complicaciones locales⁷⁵.

A pesar de que múltiples modelos de pronóstico han sido establecidos a través de los años, la evidencia que establece su efectividad pronóstica es incompleta. La información disponible no provee una guía clara sobre que modelos se deben utilizar en poblaciones específicas y como dirigir la terapia, para mejorar los desenlaces clínicos o sustentar su costo efectividad⁸⁴.

De esta manera, establecer la progresión de la pancreatitis aguda de manera temprana, conlleva a beneficios en cuanto a predicción de severidad, requerimiento de soporte orgánico y facilidad para establecer que pacientes se beneficiarían de un eventual ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos.

2.15 Manejo de la pancreatitis aguda

Una vez realizado el abordaje diagnóstico y etiológico y se suma a la clasificación de acuerdo con severidad, se debe establecer la necesidad de manejar al paciente en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), recomienda que los pacientes que se presentan con disfunción orgánica y/o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sean trasladados a una UCI⁶⁶. En ausencia de un tratamiento específico para la PA, todas las estrategias de manejo utilizadas pretenden ser fundamentalmente de soporte, de

las cuales la fluidoterapia temprana, el soporte nutricional, el manejo del dolor, uso restringido de antibióticos y manejo de complicaciones locales y disfunción orgánica asociada son las más citadas en la literatura⁸⁵. Si bien, el manejo ha cambiado de manera radical en los últimos años, con prácticas que fueron pilares como el uso de antibióticos profilácticos, están totalmente abandonadas y estrategias agresivas tempranas como el uso liberal de fluidoterapia y el manejo invasivo de las complicaciones locales, a través de cirugía abierta son altamente cuestionadas; por lo que en PA severa estrategias conservadoras, restrictivas y dirigidas parecen ser de mayor beneficio⁸⁶.

A continuación, se revisará metódicamente las diferentes estrategias utilizadas en el manejo de los pacientes con PA, tomando en cuenta las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las asociaciones americanas y la evidencia que lo sustenta, además del manejo de las complicaciones locales tempranas y tardías.

2.15.1 Fluidoterapia

El objetivo primario de la fluidoterapia en PA es prevenir el desarrollo de necrosis pancreática⁸⁷. De manera histórica, la fluidoterapia ha constituido un pilar en el tratamiento de la PA. Sin embargo, múltiples discrepancias se han presentado, al no estar establecida una meta clara del volumen de cristaloideos y/o coloides que debe ser infundido en estos pacientes. Sin embargo, la fisiopatología de la enfermedad es de vital importancia para comprender la necesidad de estos pacientes por una fluidoterapia agresiva pero dirigida de acuerdo con parámetros clínicos, bioquímicos y hemodinámicos.

El daño vascular es un paso integral en la inflamación pancreática y la disfunción orgánica. La activación endotelial, el incremento de la permeabilidad capilar y activación de la coagulación, con incremento del rodamiento leucocitario, adhesión y trans migración al tejido pancreático, sumado a un incremento del tono arteriolar producen un deterioro de la microcirculación pancreática, que culmina en trombosis microvascular, responsable de los cambios isquémicos tempranos que

eventualmente pueden producir necrosis pancreática. El estado de hipoperfusión pancreática producto de la hipovolemia, trombosis y disfunción de la micro circulación es concluyente de que el tejido pancreático es altamente susceptible al estrés isquémico y no tiene reserva compensatoria²⁸.

Los pacientes con PA se encuentran frecuentemente en un estado de hipovolemia producto de la combinación de vómitos, pobre ingesta oral, fuga capilar y secuestro de fluidos en un tercer espacio e incremento de las pérdidas insensibles por diaforesis y respiración. La hidratación temprana representa una estrategia de soporte macro y micro circulatorio que pretende modular la cascada de eventos que producen necrosis pancreática⁸⁷. En la figura 7 se representan de manera esquemática los fenómenos que justifican la administración de fluidos en los pacientes con PA.

En cuanto a la velocidad de infusión de cristaloides en este contexto, las guías de la AGA establecen una administración agresiva de 200-500 ml/h durante 12 a 24 horas, salvo que comorbilidades cardiovasculares o renales estén presentes, tomando en cuenta que el beneficio obtenido de esta estrategia de infusión posterior a 24 horas es mínimo⁶⁶, o incluso se asocia a un incremento en la disfunción orgánica⁸⁸, en el desarrollo de síndrome compartimental abdominal⁸⁶ y en la mortalidad⁸⁹.

La Asociación Americana del Páncreas (APA), en su última revisión de PA recomienda las soluciones balanceadas, como la estrategia inicial de reanimación, a una velocidad de infusión de 5-10 mL/Kg/h, utilizando como parámetros clínicos: frecuencia cardíaca menor a 120 latidos/minuto, presión arterial media (PAM) entre 65-85 mmHg y un gasto urinario mayor a 0.5 mL/Kg/h, con un hematocrito meta entre 35-44%, bajo un nivel de evidencia débil⁷¹.

Un trabajo prospectivo por En-quiang et al. ⁹⁰, sobre 76 pacientes con PA severa durante las primeras 72 horas de evolución, evidenció hallazgos que resultan esenciales para destacar la problemática de instaurar estrategias terapéuticas preestablecidas y no dirigidas por parámetros objetivos de necesidad del paciente. En este estudio se compararon 2 estrategias de reanimación en las primeras 24 horas de manejo. En el grupo I se indicó una velocidad de infusión de cristaloides

de 10-15 mL/Kg/h, versus una meta menor en el grupo II de 5-10 mL/Kg/h. El volumen administrado en las primeras 24 horas en el grupo I fue de 4028 ± 1980 mL, en comparación a 2472 ± 1871 mL en el grupo II documentando normalización en niveles de lactato en ambos grupos en comparación al ingreso. Sin embargo, el grupo I, que recibió más volumen, presentó mayores puntajes de APACHE II en las primeras 72 horas ($P < 0.05$), mayor necesidad de ventilación mecánica (94.4% vs 65%, $P < 0.05$), mayor incidencia de síndrome compartimental abdominal y sepsis ($P < 0.05$), con una sobrevida en el grupo I de 69.4% en comparación a 90% en el grupo II ($P < 0.05$)⁹⁰.

Otro estudio de En-quiang et al., sobre 115 pacientes con PA severa diagnosticada en las primeras 24 horas, analizó los efectos de la hemodilución en 2 grupos distribuidos de manera aleatoria. En el grupo de hemodilución rápida se alcanzó un hematocrito menor a 35% en las primeras 48 horas, en comparación al grupo de hemodilución lenta donde se fijó una meta de hematocrito mayor a 35% en las primeras 48 horas. De manera esperable, la infusión de cristaloides fue mayor en el grupo de hemodilución rápida, con una mayor incidencia de complicaciones infecciosas y menor sobrevida, ambos hallazgos estadísticamente significativos⁹¹. A pesar de esto, un hematocrito mayor a 44% al ingreso y un fracaso en su normalización en las primeras 24 horas, ha sido reconocido el principal predictor de riesgo del desarrollo de necrosis pancreática⁸⁷.

Es evidente que, a pesar de la necesidad de optimizar la perfusión pancreática con cristaloides, el exceso de volumen traduce efectos deletéreos. Mada-ria et al. en un trabajo sobre 247 pacientes con PA, analizaron de manera prospectiva en un estudio de cohorte, los efectos de infundir diferentes metas de volumen de cristaloides en las primeras 24 horas, demostrando que un volumen infundido mayor a 4.1 litros, representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de disfunción orgánica persistente, colecciones pancreáticas agudas, insuficiencia respiratoria y lesión renal aguda. Además, se demostró que la infusión de cristaloides menor a 3.1 litros en las primeras 24 horas, no se asocia de manera significativa al desarrollo de disfunción orgánica ni de complicaciones locales⁹².

La evidencia anterior respalda la velocidad de infusión de cristaloides propuesta por la APA de 5-10 mL/Kg/h, durante las primeras 24 horas⁷¹, con un total de volumen infundido de 2500 a 4000 mL, con infusiones mayores a esta meta relacionadas con menor sobrevida, mayor puntaje APACHE II, mayor disfunción orgánica, mayor necesidad de ventilación mecánica y mayor incidencia de síndrome compartimental abdominal⁵⁸.

A pesar de los lineamientos claramente establecidos en las guías de práctica clínica, sobre la meta de infusión de cristaloides, los estudios arrojan resultados contradictorios, algunos a favor de una fluidoterapia agresiva en comparación a otros que recomiendan una estrategia individualizada y conservadora. Los estudios a favor de una estrategia conservadora argumentan que al momento de la reanimación de los pacientes con PA, la necrosis pancreática es un fenómeno irreversible y que una reanimación agresiva, sumaría morbilidad al incrementar el riesgo insuficiencia respiratoria, incremento de la presión intra abdominal, disfunción orgánica, complicaciones locales e incluso mortalidad, por lo que una estrategia conservadora, individualizada y dirigida de acuerdo a parámetros objetivos (presión arterial, gasto urinario, hematocrito) resulta favorable⁸⁷.

En la tabla 8 se resumen las recomendaciones sobre fluidoterapia en PA, de acuerdo con la evidencia citada.

Tabla 8. Recomendaciones sobre fluidoterapia en pancreatitis aguda

Parámetro	Recomendación
Reanimación con fluidos	Necesaria: cuanto más temprana, mejor el desenlace
Tipo de fluido	Cristaloides y/o coloides, dentro de los cristaloides se recomiendan las soluciones balanceadas
Cantidad de fluido	En las primeras 24 horas: no exceder 4 litros (entre 3 y 4 litros, respaldado con evidencia)
Velocidad de infusión	Bolo inicial de 1000 mL, seguido de 3-5 mL/kg/h (200 mL/h) por 24- 48 horas
Monitoreo	Gasto urinario mayor a 0.5 mL/Kg/h, hematocrito cercano a 35%
Duración	24-48 horas, hasta la ausencia de signos de depleción de volumen

Adaptado de (48), (87)

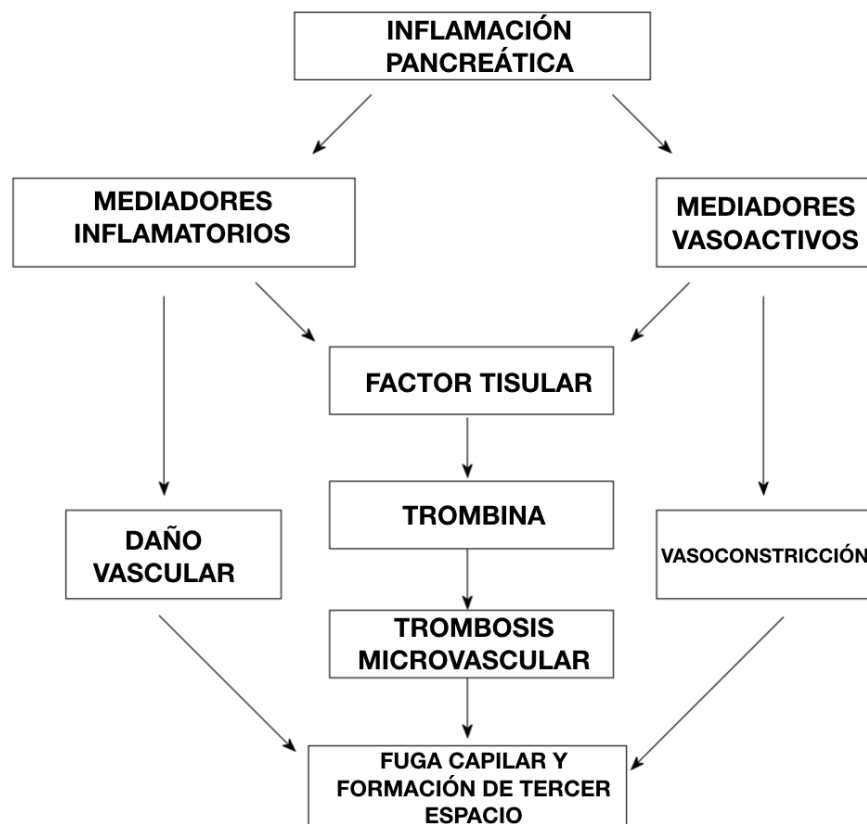


Figura 7. Mecanismos fisiopatológicos que sustentan la administración de fluidos en el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda. Adaptado de (87).

2.15.2 Manejo nutricional

Las guías de práctica clínica establecen recomendaciones puntuales sobre las consideraciones a tomar en cuenta en el soporte nutricional de los pacientes con PA^{66,71}. Dichas recomendaciones se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Recomendaciones de la ACG y APA en el manejo nutricional de los pacientes con pancreatitis aguda

Manejo nutricional en pancreatitis aguda	
En PA leve, la vía oral se puede iniciar ante la ausencia de náuseas, vómitos y dolor abdominal (evidencia moderada)	La nutrición parenteral debe limitarse, a menos de que se presente intolerancia oral, la vía oral esté inhabilitada o no se logren cumplir los requerimientos calóricos. (evidencia alta)
La dieta de sólidos baja en grasas es igual de segura que la dieta de líquidos claros (evidencia moderada)	Se pueden utilizar fórmulas elementales o poliméricas (recomendación fuerte)
En PA severa la nutrición enteral es la recomendada, para prevenir complicaciones infecciosas (evidencia alta)	La nutrición parenteral es una estrategia de segunda línea (recomendación fuerte)
La nutrición enteral prepilórica y pospilórica es comparable en eficacia y seguridad (evidencia moderada)	

Adaptado de guías de práctica clínica del ACG y la APA (66),(71)

Las recomendaciones establecidas insisten en el inicio temprano de la nutrición parenteral y como primera línea utilizar la vía oral en esta población. La evidencia en el tema es amplia, por una parte Petrov et al., quienes realizaron un meta análisis de 11 estudios con pacientes con diagnóstico de PA, demostraron el beneficio de la nutrición enteral en cuanto a reducción de riesgo de complicaciones infecciosas y mortalidad, así como una reducción significativa de la disfunción orgánica en comparación a la nutrición parenteral, hallazgos fundamentalmente evidentes en pacientes con PA severa e inicio temprano de la nutrición, en las primeras 24-48 horas y de manera importante, estos hallazgos no alcanzaron significancia estadística si la nutrición enteral se iniciaba 48 horas posteriores al ingreso hospitalario⁹³.

Dichos hallazgos son similares a los obtenidos por Li et al., quienes en un metaanálisis con 775 pacientes y diagnóstico de PA, demostraron que la nutrición enteral temprana redujo de manera global las complicaciones infecciosas, incluyendo: complicaciones infecciosas relacionadas a catéteres e infección pancreática; así como mortalidad⁹⁴.

De esta manera, la nutrición no solo debe ser temprana. La nutrición parenteral prolongada se asocia a un incremento de la permeabilidad y atrofia de la mucosa intestinal. Además, la reducción de la peristalsis genera cambios sobre la flora intestinal. Por otra parte, la nutrición enteral genera efectos tróficos sobre la mucosa intestinal, promueve el tránsito intestinal y evita el sobre crecimiento bacteriano, que en conjunto reducen el riesgo de traslocación de microorganismos. Con lo anterior, el uso de nutrición enteral tiene evidencia fuerte sobre la nutrición parenteral, incluyendo los pacientes con PA severa, sin excluir los casos que asocian fístulas pancreáticas, ascitis o pseudoquistes, en los cuales ha demostrado ser segura⁹⁵.

Es frecuente la preocupación por la administración de nutrición enteral, a través de un dispositivo pre pilórico (sonda nasogástrica), en comparación a la administración post-pilórica (sonda naso yeyunal), por el concepto histórico que la administración pre pilórica generará más estímulo sobre la secreción pancreática.

Chang et al. demostraron en un metaanálisis que la utilización de sonda nasogástrica es segura y bien tolerada, en comparación con la nutrición nasoyeyunal. Este trabajo se realizó con 157 pacientes, los cuales tenían diagnóstico de PA severa, y no se demostró diferencia significativa sobre mortalidad (RR = 0.69, IC 95%: 0.37-1.29, P = 0.25), bronco aspiración (RR = 0.46, IC 95%: 0.14-1.53, P = 0.20), diarrea (RR = 1.43, IC 95%: 0.59-3.45, P = 0.43), exacerbación del dolor (RR = 0.94, IC 95%: 0.32-2.70, P = 0.90) y cumplimiento de requerimientos energéticos (RR = 1.00, IC 95%: 0.92-1.09, P = 0.97), demostrando así la no inferioridad de la sonda nasogástrica con la sonda naso yeyunal en la nutrición de estos pacientes⁹⁶.

2.15.3 Uso de antibióticos en pancreatitis aguda

Comprender la historia natural de la PA es esencial para establecer el manejo más oportuno. Un aspecto fundamental se demostró en el trabajo de Besse-link et al., quienes documentaron, a través de un estudio de cohorte sobre 731 pacientes con PA, el curso reproducible del desarrollo de infecciones en esta población. El desarrollo de bacteriemia y neumonía se presentó en promedio en el día 7 desde su ingreso y la colección pancreática infectada en el día 26. En este estudio, 80% de los pacientes fallecidos tenían una infección documentada⁹⁷. Por ello es esencial el énfasis en la cronología de las infecciones, que en general se presentan 7 días posteriores al diagnóstico y que el uso temprano de antibióticos, en ausencia de una infección documentada, o como estrategia de profilaxis, no se traduce en beneficios sobre la mortalidad^{66,71}, incluso en PA severa⁹⁸.

Las guías de práctica clínica del ACG establecen el escenario característico de la colección pancreática infectada, la cual debe sospecharse entre el día 7-10 desde el diagnóstico, en pacientes con necrosis pancreática y/o extra pancreática, que presentan deterioro clínico o ausencia de mejoría. En estos pacientes resulta fundamental la toma de cultivo y los antibióticos sí están indicados en este escenario^{66,71,98}. No se recomienda el uso rutinario de antibióticos en pacientes con colecciones pancreáticas estériles⁶⁶.

Un aspecto importante para tomar en cuenta después de tomar la decisión de iniciar antibióticos en pacientes con colección pancreática infectada, es utilizar antibióticos con una penetración adecuada en este sitio⁹⁸. Se recomienda el imipenem, el meropenem, las fluoroquinolonas, el metronidazole y la piperacilina-tazobactam, pues tienen adecuada penetrancia sobre el tejido pancreático y se aconsejan para el manejo de colecciones infectadas⁹⁹.

Los aminoglucósidos fracasan en la penetrancia del tejido pancreático, alcanzando una concentración mínima inhibitoria inadecuada, para los microorganismos usualmente presentes en este tipo de infecciones⁹⁸.

2.15.4 Control del dolor

El dolor abdominal en la PA no solo representa un criterio para la confirmación del diagnóstico, sino que su duración previo al ingreso representa un factor pronóstico, que tiene impacto directo sobre la severidad del cuadro en pacientes que asocian hemoconcentración en la presentación inicial¹⁰⁰. El dolor no controlado en estos pacientes puede producir inestabilidad hemodinámica y un peor desenlace clínico⁶².

A pesar de esto, las guías del ACG no establecen recomendaciones claras sobre el manejo del dolor en esta entidad⁶⁶. En realidad, no hay evidencia ni recomendaciones específicas, sobre la restricción de grupos de analgésicos en particular⁹⁸.

Los estudios sobre el uso de analgésicos en PA tienen diseños diferentes, utilizan medicaciones variables, poseen muestras pequeñas y la minoría son estudios a doble ciego, lo que limita su interpretación. Sin embargo, no se concluye de manera contundente que se deba evitar la utilización de morfina en el control del dolor de estos pacientes¹⁰¹ y los opioides siguen siendo la primer línea de tratamiento recomendada por algunos autores⁶².

La necesidad de nuevas estrategias para el control del dolor en PA ha generado hallazgos interesantes. El uso de analgesia torácica epidural (TEA, por sus siglas en inglés), ha mostrado un impacto notable, tanto en modelos animales,

como en estudios en humanos. Esta estrategia no sólo confiere una excelente analgesia en el 72% de los casos, sino que mejora el flujo sanguíneo intestinal, la micro circulación pancreática, la función pulmonar y hepática, reduciendo además la extensión de la necrosis pancreática, preservando así la función de barrera gastrointestinal; factores que en conjunto están ampliamente ligados al desarrollo de complicaciones en PA¹⁰².

A pesar de la evidencia limitada sobre el impacto en la sobrevida en humanos, al utilizar TEA los modelos animales muestran efectos contundentes sobre la reducción del daño tisular, en histopatología, mejor microcirculación y mayor sobrevida¹⁰³. Las complicaciones descritas de esta técnica son: hipotensión, sangrado, absceso epidural y retiro accidental del dispositivo¹⁰². Jabaudon et al. Afirman que en un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de 121 pacientes, de los cuales 38 presentaban PA, el resto cirugía mayor y trauma, se pretendía analizar el impacto de analgesia epidural en las unidades de cuidados intensivos. En este estudio no se presentaron complicaciones neurológicas, se reportó un caso de absceso epidural, sin otras complicaciones infecciosas, el retiro accidental ocurrió en el 17% de los casos y el 22% de los pacientes presentaron cultivos positivos del catéter al momento de retirarlo, con una media de 11 días de duración de la analgesia epidural¹⁰⁴.

El impacto de la TEA en PA y mortalidad fue analizado por Jabaudon et al. en un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de 1003 pacientes con PA. En total fallecieron 212 pacientes (21%), en un periodo de 30 días; la TEA se utilizó solo en 46 pacientes. A pesar de un número reducido de pacientes con analgesia epidural, se documentó una reducción de la mortalidad en este grupo y la TEA representó un predictor independiente de mortalidad a 30 días¹⁰⁵.

Con lo anterior, la analgesia epidural debe considerarse en pacientes con PA severa y crítica que requieren altas dosis de opioides durante un tiempo prolongado¹⁰¹.

2.15.5 Manejo quirúrgico de la pancreatitis aguda

El manejo de las complicaciones intraabdominales que produce la PA es probablemente el de mayor dificultad al momento de la toma de decisiones, requiere un conocimiento pleno de la enfermedad y un abordaje multidisciplinario. La revista mundial de cirugía de emergencias (WJES, por sus siglas en inglés) establece recomendaciones sobre escenarios para considerar cirugía en PA⁹⁸, las cuales se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Indicaciones de cirugía en pancreatitis aguda por WJES

Escenarios para considerar cirugía
Tras agotar las opciones endoscópicas / percutáneas y requerir intervención
Síndrome compartimental abdominal
Sangrado agudo sin posibilidad de corrección mínimamente invasiva
Isquemia intestinal
Colecistitis necrotizante
Fístula intestinal

Adaptado de (98)

Las modalidades de intervención sobre complicaciones intra abdominales en PA, se han modificado con el tiempo, desde técnicas quirúrgicas abiertas y tempranas, hasta estrategias conservadoras que se basan en dos aspectos: intervenciones posteriores a las 4 semanas de evolución y siguiendo un esquema desde la intervención menos invasiva (endoscópica o percutánea) hasta las técnicas quirúrgicas como última opción, que también han evolucionado a técnicas más conservadoras, como la necrosectomía retroperitoneal⁹⁸.

El enfoque *step-up* del manejo de complicaciones locales, hace referencia a iniciar con las intervenciones menos invasivas primero y hasta agotar estas opciones, considerar la cirugía. Van Santvoort et al. demostraron la utilidad de esta estrategia en un estudio prospectivo, multicéntrico sobre 88 pacientes con PAN y sospecha o confirmación de colección necrótica infectada. En este estudio, se pretendía comparar la necrosectomía abierta versus el enfoque *step-up*, que consistía en drenaje percutáneo, seguido solo en caso necesario de necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva, con un objetivo primario combinado de complicaciones mayores (que incluían: nueva disfunción orgánica, complicaciones sistémicas, perforación de víscera, fístula entero cutánea y sangrado) y muerte. Se demostró que el evento primario ocurrió en 69% de los pacientes con necrosectomía abierta, en comparación al 40% del enfoque *Step-up* ($P=0.006$, IC: 0.38-0.87)¹⁰⁶.

De esta manera, en caso de considerar una intervención sobre una colección pancreática, la vía endoscópica o percutánea debe utilizarse primero. La WJES establece los criterios para el drenaje endoscópico o percutáneo de las colecciones pancreáticas las cuales se resumen a continuación:

1. La evidencia o sospecha contundente de una colección pancreática infectada es una indicación para realizar una intervención (endoscópica o percutánea).
2. Las intervenciones mínimamente invasivas se deben realizar posterior a 4 semanas desde el diagnóstico en caso de obstrucción gástrica, biliar o intestinal, producida por un fenómeno mecánico de la necrosis amurallada o en casos de síndrome de ducto pancreático desconectado o pseudoquiste pancreático sintomático en continuo crecimiento.
3. Posterior a 8 semanas desde el diagnóstico, se deben replantear las intervenciones en caso de dolor o sintomatología persistente.

De esta manera, la intervención de una colección pancreática debe sustentarse en la evidencia de infección ya documentada o la sospecha ante la presencia de gas extra luminal sobre los tejidos pancreáticos y/o extra pancreáticos,

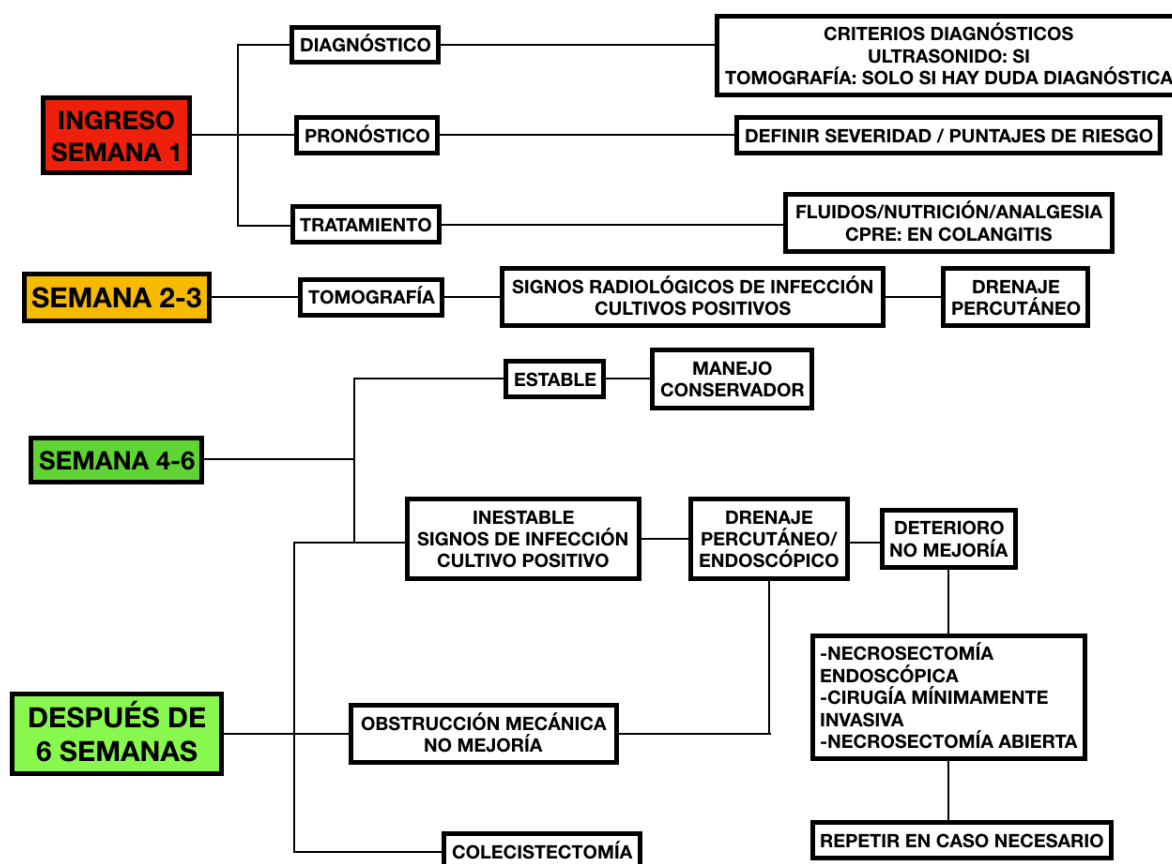


Figura 8. Algoritmo de manejo de la pancreatitis aguda, con énfasis en la toma de decisiones sobre el tratamiento de las complicaciones locales. CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Adaptado de (110).

que puede confirmarse a través de la toma de muestra por aspirado con aguja fina y guiado por tomografía; por otra parte, las colecciones necróticas estériles van a requerir intervención únicamente ante la presencia de obstrucción de estructuras adyacentes¹⁰⁷.

La mayoría de los pacientes con colecciones necróticas estériles, pueden ser manejados sin necesidad de intervenciones adicionales. Sin embargo, el 50% de los pacientes sin hallazgos de infección y que se intervienen producto de la disfunción orgánica persistente, presentan cultivos positivos de la muestra tomada en la cirugía, por lo que la disfunción orgánica persistente en ausencia de datos de

infección, es un escenario que no debe descartar del todo la posibilidad de una intervención mínimamente invasiva⁹⁸.

Otro aspecto que se debe respetar ante la evidencia contundente es el tiempo para intervenir las colecciones pancreáticas. Mowery et al. realizaron un metaanálisis de 9 estudios, donde se analizaron las diferencias en la sobrevida de los pacientes sometidos a una intervención temprana versus tardía. La cirugía tardía, 30 días posteriores al diagnóstico, resultó en mejor sobrevida¹⁰⁸. Con esta opción, se produce la demarcación del tejido necrótico de los tejidos vitales, resultando en menos daño a estructuras adyacentes, menos sangrado y mayor eficacia en la resección del tejido necrótico. Si es necesaria una intervención quirúrgica temprana de emergencia, no se recomienda la necrosectomía rutinaria en estos escenarios⁹⁸.

Una vez analizado el tiempo de la intervención y el planteamiento de estrategias mínimamente invasivas, se debe establecer si se utiliza una estrategia endoscópica o percutánea. Considerando la mortalidad, la evidencia es insuficiente para establecer una recomendación. Algunos autores han documentado que el drenaje endoscópico sobre el percutáneo tiene mayores índices de éxito, menor necesidad de reintervención y menor tiempo de estancia hospitalaria¹⁰⁹. Si bien la primera línea de tratamiento en el manejo de colecciones necróticas infectadas propuesta por la WJES es el drenaje percutáneo, en casos seleccionados de necrosis amurallada y síndrome de desconexión de ducto pancreático, la necrosectomía quirúrgica transgástrica es una opción; otras estrategias mínimamente invasivas deben tomarse en cuenta como la derivación retroperitoneal video asistida⁹⁸. En la figura 8 se propone un algoritmo de manejo general de la PA, adaptado del trabajo de van Grinsven et al.¹¹⁰.

2.15.9 Rol de la CPRE en pancreatitis aguda

El uso de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) no se recomienda de manera rutinaria en los pacientes con PA de etiología biliar, la evidencia es clara en casos de PA biliar con colangitis aguda, pero no hay un con-

senso establecido sobre este procedimiento en pacientes con PA biliar severa¹¹¹. En las guías de la WJES se citan las recomendaciones sobre el uso de CPRE en PA, las cuales se resumen a continuación⁹⁸:

1. La CPRE no es un procedimiento de rutina en PA biliar.
2. La CPRE está indicada en PA biliar con colangitis aguda.
3. La CPRE en PA biliar con coledocolitiasis está indicada.
4. No hay consenso sobre el uso de CPRE en PA biliar sin colangitis aguda ni coledocolitiasis.

2.15.10 Abordaje de la hipertensión intraabdominal

La hipertensión intraabdominal (HIA) y el síndrome compartimental abdominal (SCA) son entidades que perpetúan la disfunción orgánica y suelen ser fenómenos tempranos de la PA severa, usualmente entre el tercer y quinto día desde el ingreso¹¹².

Son múltiples los mecanismos que están involucrados en el desarrollo de HIA en PA severa. Por lo general, el edema y la necrosis pancreática y peri pancreática, la formación de colecciones, el edema visceral, la ascitis y el incremento del volumen intraabdominal, perpetuado en ocasiones por el íleo que desarrollan estos pacientes, generan incremento de la presión intraabdominal, que puede limitar la presión de perfusión abdominal. El estado inflamatorio característico de la PA produce aumento de la permeabilidad capilar, que puede empeorar el aumento de volumen intraabdominal, sobre todo en pacientes con fluidoterapia excesiva¹¹³. En la tabla 11, se resumen algunos conceptos de esta entidad.

Tabla 11. Algunos conceptos de hipertensión intraabdominal

Clasificación	Otros conceptos
Grado I: 12-15 mmHg	PIA normal: 5-7 mmHg Hipertensión intraabdominal: PIA mayor a 12 mmHg
Grado II: 16-20 mmHg	La medición debe ser en espiración y sin contracción de músculos abdominales
Grado III: 21-25 mmHg	Presión de perfusión abdominal = Presión arterial medio - PIA
Grado IV: Mayor a 25 mmHg	Síndrome compartimental abdominal: PIA mayor a 20 mmHg, con o sin presión de perfusión abdominal menor a 60 mmHg y nueva disfunción orgánica

Adaptado de *Intensive Care Med* (114)

El tratamiento de la HIA inicia con la prevención de esta entidad, para lo cual es necesario conocer los principales factores de riesgo. El balance de fluidos en las primeras 24 horas desde el ingreso, el número de colecciones pancreáticas y niveles bajos de calcio sérico, son factores de riesgo independientes en el desarrollo de HIA y SCA¹¹⁵.

Una vez diagnosticada la HIA se deben establecer medidas médicas de tratamiento, previo a considerar una resolución quirúrgica. En la tabla 12 se resumen las estrategias a tomar en consideración durante el manejo de estos pacientes¹¹⁴.

Tabla 12. Recomendaciones en el manejo de hipertensión intraabdominal

PIA \geq 12 mmHg: -INICIAR TRATAMIENTO MÉDICO -MEDIR PIA CADA 4-6 HORAS -OPTIMIZAR PIA A MENOS DE 15 mmHg				
	Contenido gas- trointestinal	Contenido abdominal	Distensibilidad abdominal	Fluidos
PASO 1	-Sonda nasogás- trica/rectal a dre- naje -Iniciar proquinéti- cos	-Ultrasonido ab- dominal para identificar lesio- nes	-Optimizar seda- ción y analgesia -Retirar prendas constrictivas	-Evitar reanima- ción excesiva -Procurar balan- ces neutros
PASO 2	-Minimizar transi- toriamente aporte enteral -Administrar enemas	-Realizar tomo- grafía para identi- ficar lesiones -Drenaje percu- táneo de colec- ciones	-Considerar posi- ción en trendelen- burg inverso	-Reanimar con coloides o solu- ciones hipertóni- cas -Promover diure- sis
PASO 3	-Considerar des- compresión por colonoscopia -Suspender nutri- ción enteral	-Considerar ma- nejo quirúrgico de colecciones	-Considerar blo- queo neuromuscu- lar	-Considerar he- modiálisis/ultra- filtración
PASO 4: Si la PIA es >25 mmHg, se presenta nueva disfunción orgánica y la HIA/SCA son refractarios a tratamiento médico se debe considerar cirugía de descompresión ab- dominal				

Adaptado de (114)



Capítulo III



CAPÍTULO III METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Diseño del estudio

El presente estudio se realiza a través de una metodología de análisis retrospectivo con un enfoque observacional y utilizando datos recolectados de documentos y registros ya existentes, que pretenden evaluar el comportamiento de diferentes variables sobre la población en estudio.

3.1.1 Criterios de inclusión

- Rango de edad: 18 a 75 años.
- Género: masculino y femenino.
- Etnia: todas.
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: la inclusión de los pacientes estará determinada por su ingreso oficial a la Unidad de Cuidados Intensivos, independientemente de pertenecer a una clase especial o ser un paciente vulnerable.
- Pruebas de laboratorio y gabinete: el estudio es observacional y retrospectivo, por lo que no se realizará ningún tipo de intervención adicional de laboratorio ni de gabinete.

3.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con información insuficiente para calcular los puntajes de pronóstico.
- Pacientes en los que no se pueda acceder al expediente clínico.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes mayores de 75 años.

3.2 Justificación del estudio

El presente estudio pretende analizar de manera retrospectiva el perfil demográfico clínico y los puntajes en diversos modelos de pronóstico vigentes en la literatura, así como otras variables independientes sobre la severidad del caso, de los pacientes con pancreatitis aguda ingresados a una Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Calderón Guardia y su mortalidad en los 3 meses próximos al diagnóstico, además de valorar decisiones habituales en el manejo de los pacientes con esta patología y su correlación con complicaciones locales, disfunción orgánica y muerte.

A pesar de que múltiples modelos de pronóstico han sido establecidos a través de los años, la evidencia que establece su efectividad pronóstica es incompleta. La información disponible no provee una guía clara sobre que modelos se deben utilizar en poblaciones específicas y como dirigir la terapia, para mejorar los desenlaces clínicos o sustentar su costo efectividad.

De esta manera, establecer la progresión de la pancreatitis aguda de manera temprana, conlleva a beneficios en cuanto a predicción de severidad, requerimiento de soporte orgánico y facilidad para establecer que pacientes se beneficiarían de un eventual ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos

3.3 Participantes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de pancreatitis aguda ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Calderón Guardia durante el periodo de estudio, incluyendo pacientes fallecidos.

3.4 Operacionalización de variables

Tabla 13. Operacionalización de variables
(ver a continuación)

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Sexo	Conjunto de características de un individuo que lo distinguen entre masculino y femenino	Cualitativa nominal	Femenino, masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta su ingreso a la Unidad de Cuidados intensivos con el diagnóstico de pancreatitis aguda severa; en años	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Tabaquismo	Utilización de tabaco como hábito de estilo de vida, documentado como antecedente en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Antecedente de pancreatitis	Diagnóstico de pancreatitis aguda en un servicio de salud, que antecede en 30 días o más al reingreso por nuevo episodio de pancreatitis aguda, registrado en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Diabetes mellitus	Diagnóstico confirmado de diabetes mellitus en un servicio de salud y descrito en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí, no

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Hipertrigliceridemia	Diagnóstico confirmado de hipertrigliceridemia en un servicio de salud y descrito en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Colelitiasis	Presencia de litiasis vesicular documentada previamente en estudio por imagen y descrito en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Etilismo	Condición de consumo de alcohol, sin cantidad especificada, documentado como antecedente en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Obesidad	Cuantificación de índice de masa corporal mayor a 30 kg/m ² , al momento de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativa dicotómica	Sí, no

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Etiología de la pancreatitis	Condición asociada a la que se atribuye como desencadenante del cuadro de pancreatitis aguda al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, documentado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Pancreatitis biliar, pancreatitis alcohólica, pancreatitis por Hipertrigliceridemia, pancreatitis autoinmune, pancreatitis por fármacos, pancreatitis infecciosa, pancreatitis posterior a colangiopancreatografía, pancreatitis sin etiología establecida
Puntaje Atlanta modificado	Puntaje utilizado para caracterizar la severidad de pancreatitis según la presencia de disfunción orgánica y desarrollo de complicaciones locales, el cual será calculado al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativa nominal	Leve, moderadamente severa, severa, no clasificable

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Puntaje Marshall respiratorio	Puntaje utilizado para caracterizar la disfunción orgánica en pancreatitis aguda, de acuerdo con el índice respiratorio y puntuando de 0 a 4. Definiendo disfunción orgánica respiratoria, con un puntaje mayor o igual a 2 y será calculado al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, no cuantificable
Puntaje Marshall renal	Puntaje utilizado para caracterizar la disfunción orgánica en pancreatitis aguda, de acuerdo con los niveles séricos de creatinina en mg/dL y puntuando de 0 a 4. Definiendo disfunción orgánica renal, con un puntaje mayor o igual a 2 y será calculado al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, no cuantificable

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Puntaje Marshall cardiovascular	Puntaje utilizado para caracterizar la disfunción orgánica en pancreatitis aguda, de acuerdo con las cifras de presión arterial sistólica en milímetros de mercurio (mmHg), la respuesta a infusión de volumen y el pH en gases arteriales. y puntuando de 0 a 4. Definiendo disfunción orgánica cardiovascular con un puntaje mayor o igual a 2 y será calculado al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, no cuantificable
Puntaje Marshall total	Puntaje utilizado para caracterizar la disfunción orgánica en pancreatitis aguda, según el deterioro sobre los sistemas: renal, respiratorio y cardiovascular. Definiendo disfunción orgánica como un puntaje mayor a 2 en 1 o más sistemas. Se calculará al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, no cuantificable

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Complicaciones locales tempranas	Condición asociada a la pancreatitis aguda que resulta en colección y/o necrosis del tejido pancreático y peripancreático en un tiempo menor a 4 semanas desde el diagnóstico	Cualitativa nominal	Colección líquida peripancreática aguda, colección necrótica aguda, ninguna
Complicaciones locales tardías	Condición asociada a la pancreatitis aguda que resulta en colección y/o necrosis del tejido pancreático y peri pancreático en un tiempo mayor a 4 semanas desde el diagnóstico	Cualitativa nominal	Pseudoquiste pancreático, necrosis amurada, ninguna
Colección pancreática infectada	Presencia de infección bacteriana en complicación local, temprana o tardía de pancreatitis aguda severa	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Bacteriemia	Presencia de hemocultivos positivos por bacterias desde el diagnóstico de pancreatitis aguda, hasta el egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativa dicotómica	Sí, no

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Fungemia	Presencia de hemocultivos positivos por hongos desde el diagnóstico de pancreatitis aguda, hasta el egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Lesión renal aguda	Deterioro agudo de la función renal basado en los niveles de creatinina sérica y clasificado según el estadiaje KDIGO o indicando “no” ausencia de esta	Cualitativa nominal	No, lesión renal aguda KDIGO I, lesión renal aguda KDIGO II, lesión renal aguda KDIGO III
Terapia de reemplazo renal	Método empleado a base de hemo filtros y utilizando principios de difusión, convección o ambas, de manera continua o intermitente, como estrategia de soporte renal	Cualitativa dicotómica	Sí, No
Presión intraabdominal	Valor máximo de presión determinada en algún punto de la cavidad abdominal de manera directa o indirecta, expresada en milímetros de mercurio (mmHg), durante el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos	Cuantitativa discreta	No cuantificada menor a 12 mmHg 12-15 mmHg 16-20 mmHg 21-25 mmHg mayor a 25 mmHg

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Índice respiratorio	Relación entre la presión parcial de oxígeno arterial en milímetros de mercurio (mmHg) y la fracción inspirada de oxígeno, tomando el valor más bajo durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos	Cuantitativa discreta	Mayor a 300, 201-300, 200-100, Menor a 100
Ventilación mecánica	Necesidad de realizar intubación endotraqueal y brindar soporte con ventilación mecánica desde el momento del diagnóstico hasta su egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Días de ventilación mecánica	Días de requerimiento de ventilación mecánica a través de un tubo endotraqueal	Cuantitativa continua	Días
Choque circulatorio	Estado de insuficiencia circulatoria aguda generalizada, asociado a utilización inadecuada de oxígeno a nivel tisular, que requiere medidas de soporte hemodinámico	Cualitativa dicotómica	Sí, no

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Días con soporte hemodinámico	Días de requerimiento de fármacos inopresores para mantener las metas hemodinámicas establecidas a su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos	Cuantitativa continua	Días
Nitrogeno ureico	Niveles séricos de nitrógeno ureico determinados por el laboratorio clínico, en miligramos por decilitro (mg/dL), tomando el valor máximo alcanzado durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y previo al inicio de soporte renal, en caso de requerirlo	Cuantitativa continua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Hematocrito	Volumen de glóbulos rojos en relación con el volumen sanguíneo total, determinado por el laboratorio clínico, en porcentaje (%) y determinado al momento de ingreso a la Unidad de Cuidados intensivos y a las 72 horas de control	Cuantitativa discreta	1-100%

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Procalcitonina	Niveles séricos de procalcitonina determinados por el laboratorio clínico en nanogramos por mililitro (ng/mL), tomando como valor el número mayor durante los primeros 7 días de estancia en UCI, siendo cero tomado como valor no cuantificado	Cuantitativa continua	Nanogramos por mililitro (ng/mL)
Puntaje APACHE II	Puntaje obtenido en la escala APACHE II al momento de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, en puntos	Cuantitativa discreta	Menor a 6 puntos, 6-8 puntos, mayor a 8 puntos, no determinable
Puntaje Ranson	Puntaje obtenido en la escala de Ranson al momento de ingreso al centro hospitalario y a las 48 horas de estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta	Menor a 3 puntos, 3-5 puntos, mayor a 5 puntos, no determinable
Puntaje BISAP	Puntaje obtenido en la escala BISAP al momento de ingreso a la Unidad de Cuidados intensivos	Cuantitativa discreta	Menor a 3 puntos mayor o igual a 3 puntos, no determinable

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Escala Balthazar de hallazgos tomográficos	Escala que evalúa los hallazgos en tomografía sin medio de contraste en pancreatitis aguda, según el compromiso pancreático y peri pancreático sumado a la formación de colecciones, puntuando una escala entre la A y la E, según severidad. Se tomará como referencia el primer estudio tomográfico posterior a las 48 horas del diagnóstico	Cualitativa nominal	Balthazar A, Balthazar B, Balthazar C, Balthazar D, Balthazar E, no determinable
Escala Balthazar según porcentaje de necrosis	Escala que evalúa la presencia y extensión de necrosis, en tomografía con medio de contraste, en porcentaje. Se tomará como referencia el primer estudio tomográfico posterior a las 48 horas del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Menor a 30%, 30-50%, más de 50%, no determinable
Día de estudio tomográfico	Día en que se realiza la primera tomografía de abdomen con medio de contraste posterior al diagnóstico de pancreatitis aguda	Cuantitativa continua	Días

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Cateter epidural	Colocación de catéter epidural como estrategia de manejo del dolor en los 7 días posteriores al diagnóstico de pancreatitis aguda	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Utilización de opiodes	Utilización de opiáceos u opioides en el control del dolor, por un periodo mayor a 24 horas, en los 7 días posteriores al diagnóstico de pancreatitis aguda	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Uso temprano de antibióticos	Utilización de antibióticos en ausencia de aislamiento microbiológico en los primeros 7 días posteriores al diagnóstico de pancreatitis aguda	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Fluidoterapia	Volumen infundido de cristaloides en las primeras 72 horas de estancia en el centro hospitalario, posteriores al diagnóstico de pancreatitis aguda y documentado en el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Menor a 2000 mililitros, 2000-4500 mililitros, 4500-6000 mililitros, más de 6000 mililitros, no cuantificable

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Manejo quirúrgico	Intervención quirúrgica invasiva en el manejo de complicaciones locales de la pancreatitis aguda severa, desde el diagnóstico a los 3 meses posteriores	Cualitativa nominal	Necrosectomía, drenaje de colección pancreática, perforación visceral, sangrado intraabdominal, laparotomía por hipertensión intraabdominal, otras (especifique), ninguno
Necrosectomía	Estrategia terapéutica utilizada en el manejo de la pancreatitis necrotizante aguda, para control de sitio necrótico de manera conservadora o invasiva	Cualitativa nominal	Necrosectomía abierta, necrosectomía endoscópica, necrosectomía laparoscópica, drenaje percutáneo, manejo conservador, ninguno
Período de ayuno	Periodo transcurrido en días, desde el momento del diagnóstico de pancreatitis aguda al inicio de la dieta por vía oral o uso de nutrición enteral. Tomando como valor cero, menos de 24 horas de ayuno.	Cuantitativa continua	Días

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Realización de CPRE	Realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en los casos de pancreatitis aguda de etiología biliar, que asocian colangitis aguda, en horas	Cuantitativa discreta	Menos de 24 horas, 24-72 horas, más de 72 horas no aplica
Colangitis aguda	Proceso infeccioso bacteriano de diseminación ascendente producto de obstrucción de la vía biliar en los casos de pancreatitis biliar aguda, documentado como diagnóstico en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Uso de nutrición parenteral	Días de utilización de nutrición parenteral parcial o total como estrategia alternativa en el manejo nutricional de los pacientes con pancreatitis aguda severa	Cuantitativa discreta	No aplica, menor a 3 días, 3 a 7 días, más de 7 días
Cristaloides	Solución en medio acuoso, con composición variable de electrolitos, utilizada en la reanimación hídrica, durante las primeras 72 horas posteriores al diagnóstico.	Cualitativa nominal	Solución balanceada, solución salina normal, ambas fórmulas

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Tiempo de estancia fuera de la UCI	Tiempo transcurrido en horas, desde el diagnóstico de pancreatitis aguda hasta el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	Cuantitativa discreta	Menos de 24 hrs, 24-48 hrs, 49-72 hrs, 72-96 hrs, más de 96 hrs
Días de hospitalización	Tiempo transcurrido en días desde el ingreso al Hospital Calderón Guardia hasta el egreso del centro hospitalario o la muerte del paciente	Cuantitativa continua	Días
Días de estancia en UCI	Tiempo transcurrido en días, desde el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos hasta el traslado o la muerte del paciente	Cuantitativa continua	Días
Mortalidad intra-hospitalaria	Muerte del paciente posterior al diagnóstico de pancreatitis aguda, durante su estancia en el centro hospitalario y posterior al egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativa dicotómica	Sí, no
Mortalidad en UCI	Muerte del paciente durante el periodo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos	Cualitativa dicotómica	Sí, no

Variable	Definición	Clasificación	Indicadores
Mortalidad a 3 meses	Muerte del paciente que ocurre hasta un periodo de 3 meses posteriores al diagnóstico de pancreatitis aguda, en el centro hospitalario o fuera de este.	Cualitativa dicotómica	Sí, no

3.5 Fuente de datos

La investigación se realizó a través de recolección y análisis de datos de documentos y registros ya existentes, todo lo anterior fue obtenido de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda y que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Calderón Guardia.

3.6 Sesgos

La presente investigación se trata de un análisis descriptivo y retrospectivo que limita su poder estadístico. Al tratarse de una entidad compleja con múltiples variables con efecto de causalidad, puede prestarse a sesgos de confusión. Al obtenerse información directamente del expediente clínico, se presenta la limitación de excluir participantes por información incompleta, incongruente o ilegible, o imposibilidad de recurrir al expediente clínico por la disponibilidad al momento de la recolección de datos.

3.7 Tamaño muestral

El trabajo de investigación se realizó sobre una población determinada durante el periodo de tiempo del 2015 al 2017. En este tiempo ingresaron 66 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda a la UCI del Hospital Calderón Guardia,

de los cuales, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión del estudio se seleccionaron 44 pacientes, a partir de quienes se diseñó el estudio.

3.8 Métodos estadísticos

Para el análisis de datos se estimaron las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la determinación de la media para las variables cuantitativas con la estimación de la desviación estándar (DE) como medida de dispersión.

La determinación de frecuencias se realizó para la distribución de las características de los pacientes de sexo, antecedentes, etiología documentada de la pancreatitis, escalas de evaluación de la pancreatitis o severidad del paciente, manejo quirúrgico, complicaciones asociadas, realización de necrosectomía, presencia de mortalidad intra hospitalaria y causa de muerte. Las variables cuantitativas analizadas fueron la estancia hospitalaria, tanto general como en UCI, los días de ventilación mecánica y días de soporte hemodinámico requeridos.

Posteriormente, se realizó la determinación de la comparación de la distribución entre las diversas escalas evaluadas, requerimiento de necrosectomía, reducción del hematocrito, clasificación de lesión renal aguda, niveles de procalcitonina y estancia fuera de UCI según la presencia de complicaciones, manejo quirúrgico o mortalidad, según lo evaluado para cada determinación por medio de la prueba de Chi-cuadrado de independencia (χ^2).

La comparación de las medias entre las categorías de las variables evaluadas se realizó por medio de la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) de una vía para la comparación con tres o más categorías, y la prueba *t-student* para cuando se tratara de dos grupos.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 20019 Texas, USA) y se definió como un punto crítico de 0.05 como estadísticamente significativo.

3.9 Consideraciones éticas del estudio

3.9.1 Principio de autonomía

Al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, se respetará en todo momento los principios de autonomía de los pacientes incluidos en el mismo. No se requiere uso de consentimiento informado, ya que no se realizará ningún tipo de intervención sobre los pacientes; y por último no se ejecutarán acciones en contra de la voluntad de los participantes, ya que el análisis será únicamente retrospectivo sobre hechos y acontecimientos ya ocurridos.

3.9.3 Principio de justicia

No se violentará en ninguna medida el principio de justicia. La participación de los pacientes en la investigación será de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión, que no generan una condición de desigualdad, ni ideológica, ni social, ni cultural, ni económica. La utilización de criterios de exclusión será con el único interés de establecer una mezcla homogénea según rangos de edad y severidad de la patología.

La razón de no incluir mujeres embarazadas resulta en que el comportamiento clínico y la toma de decisiones terapéuticas difiere del resto de población en mención, por lo que su exclusión no tiene relación con violentar el principio de justicia, sino el evitar afectar los resultados de la investigación. Esto también es la razón para excluir participantes con información insuficiente en el expediente clínico, ya que esa fue la única fuente de información utilizada.

3.9.4 Principio de beneficencia

La investigación contemplará en cada paso los principios bioéticos establecidos. En este caso, la intención de la presente investigación será analizar de manera retrospectiva las variables de severidad en pancreatitis aguda severa durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y su impacto en la mortali-

dad de los pacientes, lo que permite dar a conocer el comportamiento de esta patología en la población nacional y la utilidad de las escalas de riesgo y severidad validadas en poblaciones internacionales. Además, se valorará la utilidad de decisiones clínicas habituales, sobre el desarrollo de complicaciones y mortalidad. Todo esto en aras de promover el beneficio de la población en general y dar paso a futuras investigaciones nacionales en este campo.

3.9.5 Principio de no maleficencia

El presente estudio no pretende violentar ningún principio bioético y mantendrá la integridad física y psicológica de los participantes. Cabe destacar que la naturaleza del estudio es observacional y su curso es retrospectivo, lo que imposibilita la realización de intervenciones y procedimientos que pongan en riesgo a los participantes. No se pretende violentar el derecho de confidencialidad, los datos se manejarán de manera anónima únicamente por el investigador y con resguardo de la información para asegurar su privacidad. La información se guardará en un ordenador personal y de uso exclusivo del investigador con una clave a la cual solo el investigador tendrá acceso. Además, no se utilizarán datos personales de identificación de los pacientes, únicamente números consecutivos.

Capítulo IV

CAPÍTULO IV RESULTADOS

4.1. Características sociodemográficas

La recolección de datos finalizó con un total de 44 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, con una distribución según sexo de 56.8% (25/44) para el sexo masculino y de 43.2% (19/44) del sexo femenino. La distribución de pacientes según antecedentes personales evidenció que el 29.5% (13/44) presentaron diabetes mellitus, hipertrigliceridemia o etilismo, el 25% de los pacientes (11/44) tenían antecedente de colelitiasis y un 20.5% (9/44) obesidad (ver tabla 14).

Tabla 14: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según sexo y antecedentes al ingreso

Características	N	%
Sexo		
Masculino	25	56.8
Femenino	19	43.2
Antecedentes		
Diabetes mellitus	13	29.5
Hipertrigliceridemia	13	29.5
Etilismo	13	29.5
Colelitiasis	11	25.0
Tabaquismo	11	25.0
Obesidad	9	20.5
Antecedente de pancreatitis	7	15.9

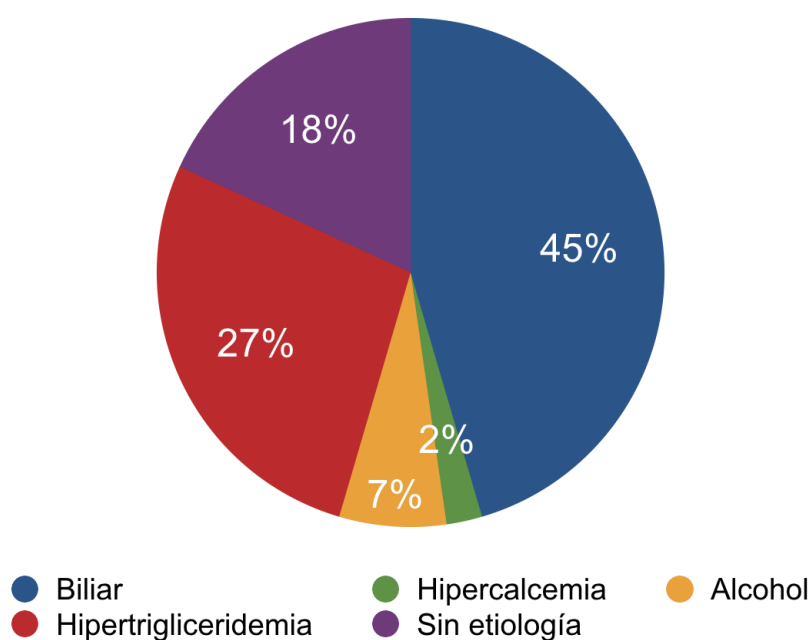
4.2. Clasificación etiológica

Con respecto a la etiología de la pancreatitis se evidenció que la condición más frecuente fue la pancreatitis de origen biliar en el 45.5% (20/44), seguida de la hipertrigliceridemia en el 27.3% (12/44) y en el 4.5% (2/44) de la hipertrigliceridemia en conjunto con alcohol. Otro aspecto importante es que en el 18.1% (8/44) de los pacientes no se logró establecer una etiología definitiva durante la evolución del cuadro (ver tabla 15).

Tabla 15: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según etiología

Etiología de pancreatitis	N	%
Biliar	20	45.5
Hipertrigliceridemia	12	27.3
Sin etiología	8	18.1
Alcohol	3	6.8
Hipercalcemia	1	2.3

Gráfico 1. Etiologías de la pancreatitis aguda



4.3. Clasificación según severidad

La distribución de la pancreatitis aguda según las diversas escalas de severidad evidenció que, en la determinación del puntaje Atlanta, la clasificación más frecuente de los casos fue moderada en el 43.2% (19/44), seguida de la clasificación de leve en el 31.8% (14/44). La escala de Marshall total evidenció que los puntajes más frecuentes fueron 0 en el 27.3% (12/44), 2 en el 22.7% (10/44) y 1 en el 18.2% (8/44) de los casos. En el cálculo del puntaje APACHE II, el puntaje superior a 8 fue el más frecuente que estuvo presente en el 47.7% (12/44) de los pacientes y en el 38.6% (17/44) contaron con la clasificación de menor a 6.

El puntaje Ranson clasificó a los pacientes en menor a 3 como la categoría más frecuente con un 40.9% (18/44) y seguido del 31.8% (14/44) con puntajes de 3 a 5. A un 22.7% (10/44) no se le realizó la determinación del puntaje Ranson porque no cumplían con los estudios necesarios. El puntaje de BISAP evidenció que el 84.1% (37/44) de los casos contaron con una clasificación menor a 3 y para el índice de severidad por TAC evaluado en 26 pacientes, la categoría de severo fue la más frecuente en el 57.7% (15/26) de los casos.

En los casos de pancreatitis aguda leve, el 50% fue causado por hipertrigliceridemia, mientras que en los casos moderadamente severos el 57.8% fue relacionado a etiología biliar y en los 11 casos documentados de pancreatitis aguda severa, el 45.5% (5/11) fue de causa biliar, un 45.5% (5/11) no tuvo etiología identificada y el caso restante fue producido por hipertrigliceridemia.

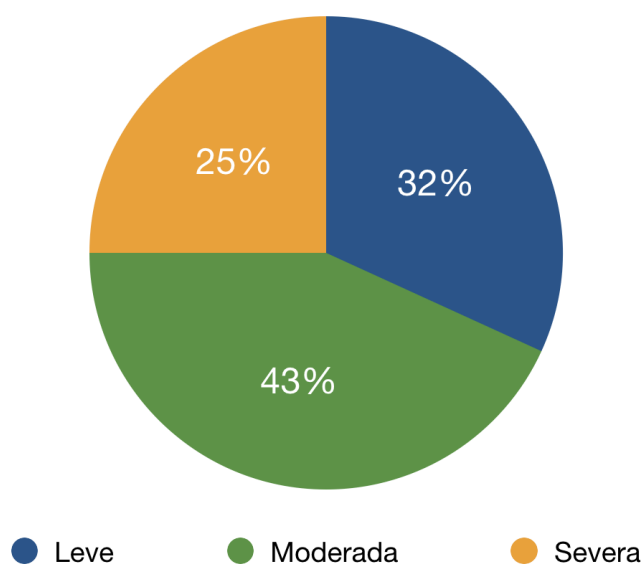
De los 11 casos de pancreatitis aguda severa, el 81.8% (9/11) fueron hombres, 36.4% con diagnóstico previo de diabetes mellitus y antecedentes de etilismo, con una edad promedio de 53 años.

En la tabla 16 se resume la distribución de los pacientes de acuerdo con los diferentes puntajes de severidad utilizados. El gráfico 2 analiza la distribución de los casos en relación con la severidad por el puntaje de Atlanta modificado.

Tabla 16: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según escalas de severidad

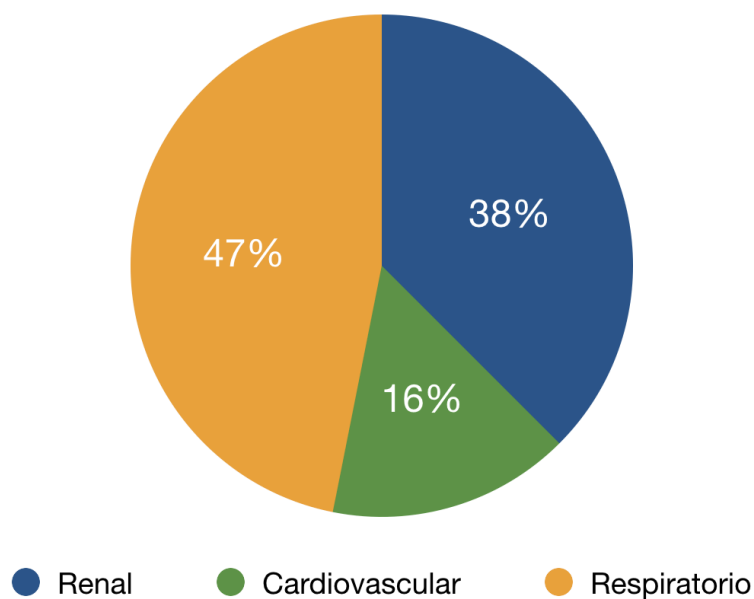
Evaluación	N	%
Puntaje Atlanta		
Leve	14	31.8
Moderada	19	43.2
Severa	11	25.0
Marshall Total		
0	12	27.3
1	8	18.2
2	10	22.7
3	2	4.5
4	3	6.8
5	1	2.3
6	5	11.4
9	2	4.5
12	1	2.3
Puntaje APACHE II		
<6	17	38.6
6 a 8	6	13.7
>8	12	47.7
Puntaje Ranson		
<3	18	40.9
3 a 5	14	31.8
>5	2	4.5
NC	10	22.7
Puntaje BISAP		
<3	38	86.4
>3	6	13.6
Indice de Severidad TAC		
Leve	5	19.2
Moderada	6	23.1
Severa	15	57.7

Gráfico 2. Distribución de los casos de pancreatitis aguda según severidad por puntaje de Atlanta modificado



El gráfico 3 realiza una representación de los casos en relación con la disfunción orgánica, tomando en cuenta que un puntaje Marshall mayor o igual a 2 para alguno de los sistemas define disfunción orgánica. La más frecuente fue la respiratoria, que se registró en un 47% de los casos.

Gráfico 3. Distribución según disfunción orgánica por puntaje Marshall



4.4. Aplicación de las escalas de severidad

La determinación de la asociación de la mortalidad según las categorías del puntaje de Atlanta evidenció contar con diferencias significativas en relación con el grado de severidad, donde se evidenció una mortalidad para la categoría de leve y moderada de cero y de 63.6% (7/11) para la categoría de severo ($p < 0.01$).

Tabla 17: Comparación de mortalidad según puntaje Atlanta en pacientes con pancreatitis aguda

	Puntaje Atlanta						Valor p
	Leve		Moderada		Severa		
	N=14		N=19		N=11		
	N	%	N	%	N	%	
Mortalidad	0	0.0	0	0.0	7	63.6	<0.01

La asociación del puntaje de Marshall con la mortalidad evidenció que se cuenta con diferencias significativas para la muerte intrahospitalaria y la muerte en UCI ($p<0.05$). La muerte intrahospitalaria fue de cero en puntajes de Marshall menores a 2, 13.3% (2/15) en puntajes de 2 a 4 y de 44.4 % (4/9) para puntajes mayores a 4. La muerte en UCI evidenció ser cero para puntajes menores a 2, de 13.3% (2/15) para puntajes de Marshall de 2 a 4 y de 33.3% (3/9) para puntajes mayores de 4. El desarrollo de complicaciones locales e infecciosas no demostró significancia estadística con el puntaje de Marshall.

El 62.5% de los casos con puntaje de Marshall mayor a 2 fueron hombres. De los pacientes con disfunción orgánica documentada por un puntaje de Marshall mayor o igual a 2, el 33% requirió terapia de reemplazo renal, el 37.5% ventilación mecánica con un promedio de 9.9 días y el 45.8% soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos, con un promedio de 6 días.

En la tabla 18 se analiza la distribución de los pacientes en rangos del puntaje de Marshall, con la distribución en cuanto a complicaciones locales, infecciosas y muerte.

Tabla 18: Determinación de evaluación con puntaje de Marshall en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones y mortalidad

	Marshall						
	<2		2 a 4		>4		Valor p
	N=20		N=15		N=9		
Complicaciones o mortalidad	N	%	N	%	N	%	
Complicación local temprana	9	45.0	7	46.7	5	55.6	0.93*
Complicación local tardía	9	45.0	6	40.0	4	44.4	1.00*
Colección Pancreática Infeccionada	3	15.0	5	33.3	3	33.3	0.36*
Muerte Intrahospitalaria	0	0.0	2	13.3	4	44.4	<0.01*
Muerte en UCI	0	0.0	2	13.3	3	33.3	0.01*
Muerte a 3 meses	0	0.0	0	0.0	1	20.0	0.13*
Complicaciones infecciosas†	3	15.0	6	40.0	3	33.3	0.22*

Tanto la evaluación de la media en días de estancia hospitalaria, como de soporte ventilatorio y hemodinámico en relación con las categorías de la evaluación de Marshall, evidenciaron que se cuenta con diferencias significativas en la estancia en UCI ($p<0.05$) con una media de 6.8 (DE:5.5) días para un puntaje de

Marshall menor de 2, 11.6 (DE:11.3) días para el puntaje de 2 a 4 y de 16.3 (DE: 10.5) días para un puntaje mayor de 4.

Tabla 19: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de Marshall en pacientes con pancreatitis aguda

Determinación	Marshall						Valor p
	<2		2 a 4		>4		
	N=20		N=15		N=9		
	Me-	DE	Me-	DE	Me-	DE	
	dia		dia		dia		
Estancia hospitalaria (días)	14.4	8.4	25.7	26.2	22.0	16.2	0.18
Estancia en UCI (días)	6.8	5.5	11.6	11.3	16.3	10.5	0.03
Ventilación mecánica (días)	0.0	0.2	3.3	6.9	4.4	6.7	0.06
Soporte hemodinámico (días)	0.0	0.0	2.3	4.6	3.6	4.4	0.02

La evaluación de la asociación de la clasificación por medio de APACHE II con la presencia de complicaciones o muerte no evidenció que las diversas categorías contaran con asociación significativa con ninguno de los eventos ($p>0.05$). De los pacientes con un puntaje de APACHE II mayor a 8, el 53.4% presentó complicaciones locales tempranas, el 42.9% complicaciones locales tardías y en un 66.7% se documentó la presencia de colección pancreática infectada. En la tabla 20 se analiza la asociación entre diversos puntajes de APACHE II con el desarrollo de complicaciones locales, infecciosas y muerte.

Tabla 20: Determinación de evaluación de APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones y mortalidad

	APACHE II						
	<6		6 a 8		>8		Valor p
	N=17		N=5		N=21		
Complicaciones o mortalidad	N	%	N	%	N	%	
Complicación local temprana	7	41.2	3	60.0	11	53.4	0.67*
Complicación local tardía	8	47.1	2	40.0	9	42.9	1.00*
Colección pancreática infectada	14	82.4	4	80.0	14	66.7	0.69*
Muerte intrahospitalaria	1	94.1	5	100.0	5	23.8	0.29*
Muerte en UCI	1	5.9	0	0.0	4	19.0	0.40*
Muerte a 3 meses**	1	6.2	0	0.0	0	0.0	1.00*
Complicaciones infecciosas†	14	82.3	4	80.0	13	61.9	0.40*

De los 44 pacientes analizados, 21 presentaron un puntaje de APACHE II mayor a 8 puntos, 33.3% (7/21) recibieron terapia de reemplazo renal, 42.9% (9/21) necesitaron ventilación mecánica durante un promedio de 7.9 días y 47.6% (10/21) recibieron soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos durante 5.2 días en promedio. En el cuadro 8 se realiza una comparación del puntaje APACHE II en rangos y su asociación con tiempo en días de estancia hospitalaria y en UCI,

días en ventilación mecánica y días en soporte hemodinámico sobre la totalidad de la población.

La evaluación de la media en días de estancia hospitalaria, así como de soporte ventilatorio y hemodinámico en relación a las categorías de la evaluación de APACHE II evidenció que se cuenta con diferencias significativas en la estancia hospitalaria ($p<0.01$) con una media de 13.4 (DE:7.1) días para un puntaje de APACHE II menor de 6, 27.2 (DE:33.1) días para el puntaje de 6 a 8 y de 23.7 (DE:19.5) días para un puntaje mayor de 8.

Tabla 21: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de APACHE II en pacientes con pancreatitis aguda

	APACHE II						
	<6		6 a 8		>8		Valor p
	N=17		N=5		N=21		
Determinación	Me- dia	DE	Me- dia	DE	Media	DE	
Estancia hospitalaria (días)	13.4	7.1	27.2	33.1	23.7	19.5	<0.01
Estancia en UCI (días)	7.9	8.0	12.6	14.7	12.0	9.4	0.25
Ventilación mecánica (días)	1.1	4.6	0.0	0.0	3.4	6.2	0.24
Soporte hemodinámico (días)	0.8	3.4	0.0	0.0	2.5	4.0	0.49

La evaluación de la asociación del puntaje de Ranson en relación con las complicaciones o mortalidad evidenció que las complicaciones locales tempranas fueron las que demostraron asociación con el puntaje de Ranson, las cuales representaron el 38.9%(7/18) para la categoría de puntaje menor de 3, 71.4%(10/14)

para la categoría de 3 a 5 y no se documentó ningún caso en la categoría de mayor a 5. Las restantes condiciones o complicaciones no demostraron diferencias de asociación significativa con la clasificación dada por el puntaje de Ranson.

Tabla 22: Determinación de evaluación de puntaje de Ranson en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones

Complicaciones o mortalidad	Puntaje de Ranson						Valor p
	<3		3 a 5		>5		
	N=18		N=14		N=2		
	N	%	N	%	N	%	
Complicación local temprana	7	38.9	10	71.4	0	0.0	0.05*
Complicación local tardía	6	33.3	9	64.3	1	50.0	0.22*
Colección pancreática infectada	2	11.1	6	42.9	1	50.0	0.10*
Muerte intrahospitalaria	0	0.0	0	0.0	1	50.0	0.06*
Muerte en UCI	0	0.0	0	0.0	0	0.0	NC
Muerte a 3 meses							
Complicaciones infecciosas†	2	11.1	5	35.7	1	50.0	0.18*

La evaluación del puntaje de Ranson en relación con la media de estancia hospitalaria, así como de los días de soporte ventilatorio o hemodinámico, evidenció que se cuenta con diferencias significativas para la estancia hospitalaria general y la media de estancia en UCI ($p<0.01$) sin evidenciar diferencias significativas con la media de días de soporte ventilatorio ni hemodinámico ($p>0.05$).

De los 44 pacientes, solo 2 presentaron un puntaje Ranson mayor a 5, el 40.9% (18/44) un puntaje menor a 3, el 31.8% (14/44) 3-5 puntos y en el 22.7% (10/44) de los casos no se calculó. En la tabla 23 se realiza un análisis entre la asociación de diferentes rangos de puntaje de Ranson con tiempo de estancia hospitalaria, en UCI y tiempo en días de soporte ventilatorio y hemodinámico.

Tabla 23: Asociación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de puntaje de Ranson en pacientes con pancreatitis aguda

Determinación	Puntaje de Ranson						Valor p
	<3		3 a 5		>5		
	N=18		N=14		N=2		
	Me- dia	DE	Me- dia	DE	Media	DE	
Estancia hospitalaria (días)	12.2	4.2	32.1	27.0	31.0	2.8	<0.01
Estancia en UCI (días)	7.0	4.8	12.7	11.6	26.5	2.1	<0.01
Ventilación Mecánica (días)	0.0	0.0	2.5	6.4	1	1.4	0.22
Soporte hemodinámico (días)	0.0	0.0	1.2	2.4	2.5	2.1	0.87

La determinación de la asociación de las categorías del puntaje de BISAP en relación con las complicaciones o mortalidad dentro del grupo de pacientes

evaluados, no demostró asociación significativa para ninguna de las mismas ($p>0.05$).

De los 44 pacientes analizados, solo el 13.6% (6/44) presentaron un puntaje BISAP mayor o igual a 3. En cuanto a los pacientes con un puntaje de APACHE II mayor a 8 puntos (21/44), el 76.2% presentó un BISAP menor a 3 puntos. Y de los 11 casos documentados de pancreatitis aguda severa por el puntaje de Atlanta modificado, 9 casos puntuaron menor a 3 en BISAP.

En la tabla 24, se analizan las asociaciones del puntaje BISAP con el desarrollo de complicaciones locales, infecciosas y muerte.

Tabla 24: Determinación de evaluación de Puntaje de BISAP en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones

Puntaje de BISAP					
	<3		>=3		Valor p
	N=37		N=6		
Complicaciones o mortalidad	N	%	N	%	
Complicación local temprana	19	51.4	2	33.3	0.67*
Complicación local tardía	17	43.2	2	33.3	0.65*
Colección pancreática infectada	9	24.3	2	33.3	0.73*
Muerte intrahospitalaria	5	13.5	1	16.7	1.00*
Muerte en UCI	34	89.2	5	83.3	0.60*
Muerte a 3 meses	1	3.1	0	0.0	1.00*
Complicaciones infecciosas†	9	24.3	3	50.0	0.51*

Con la evaluación del puntaje de BISAP relacionado con la media de días de estancia hospitalaria, soporte ventilatorio o hemodinámico, se evidenció que la media de días de ventilación mecánica fue la condición que presentó diferencias significativas en relación con la clasificación de las categorías del puntaje de Ranson, donde se estimó una media de 1.5 (DE:4.2) días para el puntaje de <3 y de 5.5 (DE>9.5) días para el puntaje mayor o igual a 3.

La evaluación de la asociación de la clasificación del índice de severidad de TAC en relación con la presencia de complicaciones y muerte no demostró ser significativo para ninguna de las determinaciones ($p>0.05$) (ver tabla 26).

Tabla 25: Comparación de medias de estancia hospitalaria y de soporte ventilatorio y hemodinámico según puntaje de BISAP en pacientes con pancreatitis aguda

Determinación	Puntaje de BISAP				Valor p
	<3		>/=3		
	N=38		N=6		
	Media	DE	Media	DE	
Estancia hospitalaria (días)	19.9	19.4	20.2	11.7	0.20
Estancia en UCI (días)	9.8	8.6	15.5	13.4	0.16
Ventilación Mecánica (días)	1.5	4.2	5.5	9.5	<0.01
Soporte hemodinámico (días)	1.4	3.6	2.7	3.8	0.89

Tabla 26: Determinación de evaluación de índice de severidad de TAC en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones

Índice de severidad de TAC							
Complicaciones o mortalidad	Leve		Moderada		Severa		Valor p
	N=5		N=6		N=15		
	N	%	N	%	N	%	
Manejo quirúrgico, intervencionista	5	100.0	5	83.3	12	80.0	0.79*
Colección pan- creática infectada	1	20.0	1	16.7	6	40.0	0.61*
Muerte intrahospi- talaria	0	0.0	0	0.0	3	20.0	0.56*

Muerte en UCI	0	0.0	0	0.0	2	13.2	1.00*
Muerte a 3 meses**	0	0.0	0	0.0	0	0.0	NC

La evaluación de los días medios de estancia hospitalaria con respecto a las categorías del índice de severidad dado por TAC evidenció diferencias significativas, con una media para la clasificación de severidad leve de 12.6 (DE:3.4) días, 11.2 (DE:3.3) días para la severidad moderada y de 28.0 (DE: 22.6) días para el grupo de pacientes considerados como severos.

Tabla 27: Comparación de estancia media hospitalaria según índice de severidad de TAC en pacientes con pancreatitis aguda

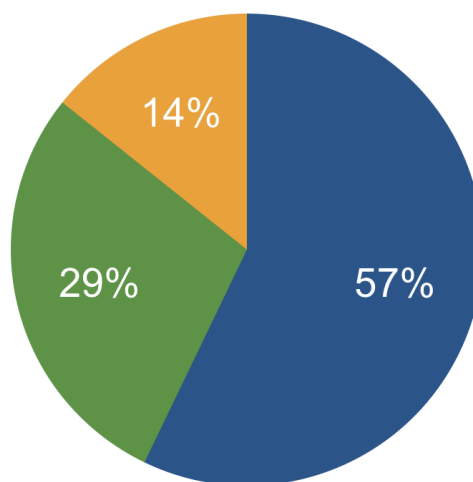
Determinación	Índice de Severidad de TAC						Valor p
	Leve		Moderada		Severa		
	N=5		N=6		N=15		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Estancia hospitalaria (días)	12.6	3.4	11.2	3.3	28.0	22.6	<0.01
Estancia en UCI (días)	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	4.5	NC

4.5. Análisis del desarrollo de complicaciones locales

Tabla 28: Distribución de intervenciones sobre complicaciones locales

Manejo quirúrgico	N	%
Abdomen abierto	2	3.7
Drenaje endoscópico de colección pancreática	1	1.9
Drenaje endoscópico de pseudoquiste pancreático	3	5.6
Drenaje percutáneo de colección pancreática	2	3.7
Drenaje percutáneo de pseudoquiste	1	1.9
Drenaje quirúrgico de colección pancreática	3	5.6
Drenaje quirúrgico de pseudoquiste pancreático	3	5.6
Hemicolectomía izquierda ampliada	1	1.9
Laparotomía descompresiva	1	1.9
Necrosectomía abierta	6	11.1
Necrosectomía endoscópica	2	3.7
Ninguna	2	53.7
	9	

Gráfico 4. Distribución de las estrategias sobre el manejo de las complicaciones locales



● Quirúrgica ● Endoscópica ● Percutánea

La necrosectomía se realizó en 8 de los pacientes evaluados, de los cuales el 75.0% (6/8) fueron abiertas y los restantes 2 casos fueron realizados por medio de endoscopia.

Tabla 29: Distribución de pacientes con pancreatitis aguda según realización de tipo de necrosectomía

Necrosectomía	N	%
Necrosectomía abierta	6	75.0
Necrosectomía endoscópica	2	25.0

La presencia de índice de severidad dada por TAC o la mortalidad no evidenció diferencias significativas en relación con la realización de necrosectomía ($p>0.05$).

Tabla 30: Comparación de realización de necrosectomía según índice de severidad TAC y mortalidad

Necrosectomía						
		Sí		No		Valor p
		N=8		N=36		
Índice de severidad de TAC o mortalidad	N	%		N	%	
Índice de severidad TAC†						
Leve	1	14.3		4	21.0	0.84*
Moderada	1	14.3		5	26.3	
Severa	5	71.4		10	52.6	

Muerte intrahospitalaria	2	25.0	4	11.1	0.30*
Muerte en UCI	1	12.5	4	11.1	1.00*
Muerte a 3 meses**	0	0.0	1	3.1	1.00*

En el caso de la evaluación de la media de estancia hospitalaria en relación con la realización de necrosectomía, se evidenció que tanto para la estancia hospitalaria en general como para la estancia en UCI contaron con diferencias significativas ($p<0.01$). La media de días de estancia hospitalaria para el grupo con necrosectomía fue de 39.0 (DE:23.1) días y de 15.5 (DE:14.0) días para el grupo que no se le practicó la misma y para la estancia media en UCI fue de 21.5(DE:13.3) días y 7.9 (DE:6.3) días, respectivamente.

Tabla 31: Comparación de estancia media hospitalaria según realización de necrosectomía en pacientes con pancreatitis aguda

Necrosectomia					
	Sí		No		Valor p
	N=8		N=36		
Determinación	Me- dia	DE	Media	DE	
Estancia hospitalaria (días)	39.0	23.1	15.5	14.0	<0.01
Estancia en UCI (días)	21.5	13.3	7.9	6.3	<0.01

4.6. Análisis de mortalidad

La mortalidad en UCI se presentó en 5 casos (11.4%) y la mortalidad intrahospitalaria fue 13.6% (6/44) de los casos. La mortalidad a los 3 meses posteriores fue de un caso (2.6%) de los 38 casos que egresaron con vida después del internamiento. Las causas de muerte para cada uno de los momentos evaluados de la mortalidad fueron por falla multiorgánica, hemorragia intracraneal, neumonía nosocomial, endocarditis infecciosa y candidemia.

Tabla 32: Distribución de casos con pancreatitis aguda fallecidos en UCI según causa de muerte y momento del fallecimiento

Muerte en UCI (CAUSA)	N	
Muerte en UCI	5	
Falla multiorgánica	1	20
Hemorragia intracraneal	1	20
Neumonía nosocomial	1	20
Endocarditis infecciosa	1	20
Candidemia	1	20
Muerte intrahospitalaria causa	6	
Falla multiorgánica	1	16.6
Hemorragia intracraneal	1	16.6
Neumonía nosocomial	1	16.6
Shock séptico refractario	1	16.6
Endocarditis infecciosa	1	16.6
Candidemia	1	16.6
Muerte en 3 meses (CAUSA)	N	
Desconocida	1	100.0

La mortalidad comparativa según el grado de lesión renal aguda evidenció ser de cero para el grupo de pacientes sin lesión, 16.7% (1/14) para el grupo clasificado con KDIGO I, cero para el grupo KDIGO II y de 50.0% (6/12) para el grupo KDIGO III. La mortalidad evidenció contar con diferencias significativas entre los grupos evaluados de lesión renal aguda ($p<0.01$).

Tabla 33: Comparación de mortalidad según lesión renal aguda en pacientes con pancreatitis aguda

	Lesión renal aguda								
	Sin lesión		KDIGO I		KDIGO II		KDIGO III		Valor p
	N=22		N=14		N=19		N=12		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Mortalidad	0	0.0	1	16.7	0	0.0	6	50.0	<0.01

La determinación de la presencia de complicaciones o la muerte según niveles de procalcitonina no evidenció contar con diferencias significativas para ninguno de los niveles evaluados ($p>0.05$).

Tabla 34: Determinación de evaluación de niveles de procalcitonina en pacientes con pancreatitis aguda según presencia de complicaciones o mortalidad

Procalcitonina						
		<=2		>2		Valor p
		N=5		N=6		
Complicaciones o mortalidad	N	%	N	%		
Complicación local temprana	3	60.0	4	57.1	0.69*	
Complicación local tardía	1	20.0	3	42.9	0.42*	
Colección pancreática infectada	0	0.0	2	28.6	0.32*	
Muerte intrahospitalaria	1	20.0	5	71.4	0.12*	
Muerte en UCI	0	0.0	0	0.0	NC	
Muerte a 3 meses**						

La comparación de la mortalidad según los días de estancia fuera de la UCI no evidenció contar con diferencias significativas entre las diversas categorías evaluada ni tampoco la determinación media de los días de estancia hospitalaria, soporte ventilatorio o hemodinámico requerido. ($p>0.05$).

Tabla 35: Comparación de mortalidad según estancia fuera de UCI en pacientes con pancreatitis aguda

Estancia fuera de UCI (horas)											
											Va- lor p
<24		24 a 48		48 a 72		72 a 96		>96			
N=19		N=12		N=3		N=9		N=1			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Mortalidad	3	15.8	1	18.3	1	33.3	2	22.	0	0.0	0.71
							2				*

Tabla 36: Comparación de mortalidad según estancia fuera de UCI en pacientes con pancreatitis aguda

	Estancia fuera de UCI (horas)										
	<24		24 a 48		48 a 72		72 a 96		>96		Valor p
	N=19		N=12		N=3		N=9		N=1		
	Me- dia	DE	Me- dia	DE	Me- dia	DE	Me- dia	DE	Me- dia	DE	
Estancia hospitalaria (días)	21.8	19.2	22.2	23.7	13.3	3.0	15.2	10.3	13	0.0	0.83
Estancia en UCI (días)	10.8	8.4	11.5	11.8	8.0	4.0	9.3	10.7	5.0	0.0	0.94
Ventilación Mecánica (días)	0.8	3.0	2.4	5.6	4.0	6.9	3.7	8.0	0.0	0.0	0.66

La evaluación de la reducción de las categorías de reducción del hematocrito en relación con la presencia de complicaciones locales tanto tempranas como tardías no evidenciaron contar con asociación significativa entre las categorías.

Tabla 37: Comparación de complicaciones tempranas y tardías según reducción del hematocrito en pacientes con pancreatitis aguda

Reducción de hematocrito							
	<5%		5 a 10%		>10%		Valor p
	N=16		N=18		N=10		
Complicacio- nes	N	%	N	%	N	%	
Complicación local temprana	7	43.8	8	44.4	6	60.0	0.80
Complicación local tardía	5	31.2	7	38.9	7	70.0	0.14

4.7. Otros hallazgos

1. En cuanto a las complicaciones infecciosas, se documentaron 4 casos de bacteriemia, 3 de los cuales fueron por *staphylococcus aureus* meticilino sensible y 1 por enterobacter cloacae. Solo un caso aisló crecimiento de levaduras en hemocultivos y falleció en la UCI, se reportó finalmente *cándida albicans*. De los 44 pacientes, en 11 se desarrollaron colecciones pancreáticas infectadas, sin aislamiento microbiológico en el 54.5% (6/11) de los casos a pesar de toma de cultivos, de los casos restantes los microorganismos aislados fueron: *staphylococcus aureus* meticilino sensible, *enterococcus faecalis*, *klebsiella pneumoniae*, *enterococcus faecium*, *morganella morganii* y *citrobacter freundii*. En total 5 de los 6 pacientes fallecidos en UCI, dentro de los diagnósticos de

defunción se encontraba choque séptico. Por último, el uso de antibióticos en la primera semana del ingreso se reportó en el 29.5% de los casos.

2. El 56.8% de los pacientes recibieron opioides como estrategia de manejo del dolor, en los 11 casos reportados de PA severa no se utilizó analgesia epidural, solo en 1 caso de PA moderadamente severa se utilizó esta estrategia.
3. La reanimación con fluidos en esta población demostró que el 75% de los pacientes presentaban más de 6 litros de administración de cristaloides en un periodo de 72 horas, con reducciones mayores al 10% del hematocrito en 48 horas en el 22.7% de los casos.
4. El promedio de días sin aporte nutricional fue de 2.3 días y se utilizó la nutrición parenteral solo en 3 de los casos.
5. El promedio de realización para la tomografía computarizada fue de 6.6 días. Se realizó en las primeras 24 horas desde el ingreso en 23% de los pacientes y en el 32% de los casos no se realizó tomografía computarizada durante la evolución intrahospitalaria.
6. La medición de la presión intraabdominal no se realizó de rutina y solo se reportó 1 caso con síndrome compartimental abdominal, con una PIA en 30 mmHg y que ameritó laparotomía descompresiva.
7. Solo se documentó un caso de colangitis aguda en una PA biliar moderadamente severa, que no falleció y no se realizó CPRE.

Capítulo V

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5.1. Análisis

El presente estudio muestra el perfil socio demográfico y clínico de los pacientes que ingresan con diagnóstico de pancreatitis aguda a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Calderón Guardia.

La población en estudio muestra un perfil de riesgo característico para el desarrollo de PA; ya que el 29.5% era diabética, asociaba hipertrigliceridemia o consumo de alcohol, el 25% tenía un antecedente previo de PA y el 20% tenía obesidad, factores ampliamente relacionados al desarrollo de la enfermedad¹⁹.

El 56.8% de la población fue constituida por hombres, quienes además presentaron un comportamiento más grave de la enfermedad; ya que el 82% de los casos de PA severa fueron hombres y de los 6 pacientes fallecidos, solo se documentó una muerte del sexo femenino.

El abordaje etiológico de la PA es fundamental, el reconocimiento de la causa puede traducir necesidad de más estudios complementarios, una estrategia terapéutica dirigida como es el caso del recambio plasmático en PA por hipertrigliceridemia o terapia psicológica de cesación de consumo de alcohol en la pancreatitis alcohólica. Además, resulta esencial para corregir causas que eventualmente puedan desencadenar PA recurrente⁶. Un hallazgo interesante del presente estudio fue que en el 18% de los casos, no se confirmó una causa desencadenante del cuadro de PA.

Esto establece 2 escenarios importantes a considerar en el manejo de los pacientes con PA. Primero, la PA recurrente que puede presentarse hasta en 30% de los casos y el 70% suele ser producto del consumo de alcohol y litros en la vía biliar. Segundo, la PA idiopática, definida como un cuadro de PA sin etiología posterior a laboratorios iniciales (incluyendo perfil de lípidos y calcio) y estudios de imagen (ultrasonido y/o tomografía). En estos casos el ultrasonido endoscópico y

la CPRE representan estrategias con alta eficacia diagnóstica y en el caso de la CPRE ofrece la posibilidad de realizar intervenciones terapéuticas¹¹⁶.

En cuanto a la severidad del cuadro, el 43.2% de los pacientes presentaban PA moderadamente severa y un 25% PA severa, de los cuales la disfunción orgánica más frecuente fue la pulmonar.

Los hallazgos anteriores generan la interrogante sobre los criterios de ingreso de los pacientes con PA a una UCI. La WJES establece que los pacientes con disfunción orgánica persistente, a pesar de una reanimación inicial adecuada, deben ser ingresados a una UCI⁹⁸.

En la población en estudio el 18% de los pacientes recibió terapia de reemplazo renal, el 22% ameritó ventilación mecánica durante su estancia en la UCI, el promedio de días en ventilación mecánica fue de 9 y el 25% de los pacientes asociaron choque circulatorio durante su estancia. Lo que planea la necesidad de estrategias de reconocimiento de que pacientes eventualmente necesitaran manejo intensivo. Las herramientas más utilizadas son los puntajes de severidad, con diferentes grados de validación externa para su aplicación en la práctica clínica.

Se ha demostrado que la disfunción orgánica persistente por al menos 48 horas es el marcador más confiable de gravedad en pancreatitis aguda. La disfunción orgánica persistente se establece por la presencia de un puntaje de Marshall modificado mayor o igual a 2, por un tiempo mayor a 48 horas en al menos 1 de los sistemas afectados⁶³.

El impacto de la disfunción orgánica en el presente estudio fue notable, un puntaje de Marshall mayor a 2 resultó en hallazgos significativos para muerte intrahospitalaria, muerte en UCI ($p<0.05$) y estancia en UCI ($p<0.05$).

El 62.5% de los casos con puntaje de Marshall mayor a 2 fueron hombres. De los pacientes con disfunción orgánica documentada por un puntaje de Marshall mayor o igual a 2, el 33% requirió terapia de reemplazo renal, el 37.5% ventilación mecánica con un promedio de 9.9 días y el 45.8% soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos, con un promedio de 6 días.

La mortalidad de la pancreatitis aguda tiene una íntima relación con la duración de la disfunción orgánica, el puntaje APACHE II tiene un valor demostrado

en predecir pancreatitis aguda severa, probablemente por su capacidad de predecir disfunción orgánica de manera temprana. La mortalidad de los pacientes con un puntaje de APACHE II mayor a 8 se aproxima al 18% y puede ser de hasta un 35% en los pacientes con disfunción orgánica persistente, mayor a 48 horas⁸⁰.

De los 44 pacientes analizados, 21 presentaron un puntaje de APACHE II mayor a 8 puntos, 33.3% recibió terapia de reemplazo renal, 42.9% ameritó ventilación mecánica durante un promedio de 7.9 días y 47.6% recibió soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos durante 5.2 días en promedio. El cálculo de este puntaje únicamente presentó asociación significativa con el tiempo de estancia hospitalaria, sin mostrar significancia sobre el desarrollo de complicaciones locales tempranas, tardías, infecciosas y muerte, posiblemente por tratarse de una población pequeña de pacientes.

Por otro lado, la escala Ranson publicada originalmente en 1974, representa una herramienta que ha perdido utilidad, fundamentalmente por requerir 48 horas para ser completada⁸¹. En la evaluación del puntaje de Ranson, solo 2 pacientes presentaron un puntaje Ranson mayor a 5, el 40.9% un puntaje menor a 3, el 31.8% entre 3-5 puntos y en el 22.7% de los casos no se calculó, si bien demostró una asociación significativa con tiempo de estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria y desarrollo de complicaciones locales tempranas.

Otra herramienta pronóstica es el puntaje de BISAP que se ha propuesto como un método de reconocimiento temprano, de pacientes con riesgo de muerte. En la publicación original, se evidenció que en la cohorte de validación sólo el 2.2% de los pacientes tenían la información necesaria para puntuar el APACHE II y se pretendía establecer de manera temprana y con menos recursos un puntaje comparativo en predicción al APACHE II, confirmándose estadísticamente su validez⁸². En comparación con los criterios de Ranson y APACHE II, la puntuación de BISAP superó estos puntajes en especificidad, pero con una sensibilidad subóptima para predecir mortalidad y progresión a pancreatitis aguda severa, lo que debe tomarse en cuenta a la hora de utilizarlo en la práctica clínica⁸³.

La determinación de la asociación de las categorías del puntaje de BISAP con el desarrollo de complicaciones y muerte, no demostró asociación significativa

en ninguno de los casos y solo el 13.6% de los pacientes presentaron un puntaje BISAP mayor o igual a 3, incluso de los pacientes con un puntaje de APACHE II mayor a 8 puntos, el 76.2% presentó un BISAP menor a 3 puntos. Y de los 11 casos documentados de pancreatitis aguda severa por el puntaje de Atlanta modificado, 9 casos puntuaron menor a 3 en BISAP, lo que nuevamente refleja que el puntaje posee una alta especificidad, pero su sensibilidad es subóptima para la predicción de muerte y desarrollo de complicaciones locales.

A pesar de esto, de manera interesante, el puntaje BISAP fue el único que mostró una asociación significativa con la media de días de ventilación mecánica, en relación con la clasificación de las categorías del puntaje de Ranson, donde se estimó una media de 1.5 (DE:4.2) días para el puntaje de <3 y de 5.5 (DE>9.5) días para el puntaje mayor o igual a 3.

Los estudios de imagen representan otro parámetro para establecer severidad y predecir complicaciones. El índice de severidad con tomografía computarizada tiene una relación demostrada con la morbimortalidad. Un índice de severidad alto se asocia a una mortalidad de 17% y morbilidad de 92% en comparación a índices de severidad bajos que se relacionan con 2% de morbilidad y 0% de mortalidad⁷⁶.

La evaluación del índice de severidad en tomografía computarizada, en relación con la presencia de complicaciones y muerte, no demostró ser significativo para ninguna de las determinaciones, tomando en cuenta que no todos los participantes fueron sometidos a una tomografía computarizada, solo 26 del total, tenían calculado el índice de severidad y es posible que el tamaño de la muestra influyó en la ausencia de la significancia en estas asociaciones.

Un aspecto particular del estudio fue el manejo de las complicaciones locales intra abdominales. A nivel mundial se han modificado con el tiempo las estrategias terapéuticas en PA, desde técnicas quirúrgicas abiertas y tempranas, hasta estrategias conservadoras que se basan en dos aspectos: intervenciones posteriores a las 4 semanas de evolución y siguiendo un esquema desde la intervención menos invasiva (endoscópica o percutánea) hasta las técnicas quirúrgicas como última opción, que también han evolucionado a técnicas más conservadoras,

como la necrosectomía retroperitoneal video asistida. La WJES establece que la evidencia o sospecha contundente de una colección pancreática infectada es una indicación para realizar una intervención (endoscópica o percutánea); intervenciones mínimamente invasivas se deben realizar posterior a 4 semanas desde el diagnóstico en caso de obstrucción gástrica, biliar o intestinal y posterior a 8 semanas desde el diagnóstico en caso de dolor o sintomatología persistente⁹⁸.

En total, se realizaron 15 intervenciones sobre complicaciones pancreáticas, de las cuales el 57% fue a través de una técnica quirúrgica invasiva. La necrosectomía se realizó en 8 de los pacientes evaluados de los cuales el 75.0% fueron abiertas y los restantes 2 casos fueron realizadas por medio de endoscopia los cuales sobrevivieron, en comparación con una mortalidad del 33% de la necrosectomía abierta.

Por otra parte, 6 de los 11 casos de colecciones necróticas infectadas fueron manejados con una estrategia invasiva, sin agotar las posibilidades endoscópicas o percutáneas previo a estrategias que traducen peores desenlaces clínicos. El enfoque *step-up* del manejo de complicaciones locales, hace referencia a iniciar con las intervenciones menos invasivas primero y hasta agotar estas opciones, considerar la cirugía. En un estudio prospectivo, multicéntrico sobre 88 pacientes con PAN y sospecha o confirmación de colección necrótica infectada, se comparó la necrosectomía abierta versus el enfoque *step-up*, que consistía en drenaje percutáneo, seguido solo en caso necesario de necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva, con un objetivo primario combinado de complicaciones mayores (que incluían: nueva disfunción orgánica, complicaciones sistémicas, perforación de víscera, fístula entero cutánea y sangrado) y muerte. Demostrando que el evento primario ocurrió en 69% de los pacientes con necrosectomía abierta, en comparación al 40% del enfoque *step-up* ($P=0.006$, IC: 0.38-0.87)¹⁰⁶.

En Costa Rica, se publicó previamente un trabajo sobre morbilidad y mortalidad en necrosectomía abierta, se analizaron 28 casos, 17 hombres y 11 mujeres; el 89,3% asociaba PA severa, el tiempo promedio para intervención quirúrgica fue de 17,3 días, con un alto número de reintervenciones, en promedio 6,3 intervenciones quirúrgicas por paciente, con estancias medias en UCI y hospitalaria de 26,6 y

47,5 días, respectivamente. La complicación más frecuente fue la fístula pancreática en el 53,6% de los casos, infecciones postoperatorias en el 53,6% y una mortalidad del 35,7%, principalmente atribuible a perforación visceral¹¹⁷.

La evaluación de la media de estancia hospitalaria en relación con la realización de necrosectomía, se evidenció que tanto para la estancia hospitalaria en general como para la estancia en UCI se presentaron asociaciones con diferencias significativas ($p < 0.01$).

Con lo anterior, la necrosectomía abierta representa una estrategia de alta mortalidad en PA, que conlleva a largos periodos de estancia hospitalaria, múltiples reintervenciones y complicaciones quirúrgicas.

La mortalidad en UCI fue de 11.4%, 38 casos egresaron con vida después del internamiento. Las causas de muerte para cada uno de los momentos evaluados de la mortalidad fueron por falla multiorgánica, hemorragia intracraneal, neumonía nosocomial, endocarditis infecciosa y candidemia. Además, se presentó una asociación significativa de lesión renal aguda con mortalidad, haciendo énfasis nuevamente en el impacto de la disfunción orgánica sobre el pronóstico de estos pacientes.

El manejo del dolor en esta población demostró que el 56.8% de los pacientes recibieron opioides como estrategia terapéutica, en los 11 casos reportados de PA severa no se utilizó analgesia epidural, solo en 1 caso de PA moderadamente severa se utilizó esta estrategia. La analgesia epidural debe considerarse en pacientes con PA severa y crítica que requieren altas dosis de opioides durante un tiempo prolongado¹⁰¹. Esta estrategia, no sólo confiere una excelente analgesia en el 72% de los casos, sino que mejora el flujo sanguíneo intestinal, la microcirculación pancreática, la función pulmonar y hepática, reduciendo además la extensión de la necrosis pancreática, y preservando así la función de barrera gastrointestinal¹⁰².

La reanimación inicial con cristaloides demostró que el 75% de los pacientes presentaban más de 6 litros de administración de cristaloides en un periodo de 72 horas, con reducciones mayores al 10% del hematocrito en 48 horas en el 22.7% de los casos. A pesar de no contar con un consenso claro sobre la adminis-

tración de fluidos en estos pacientes, la velocidad de infusión de cristaloides propuesta por la APA de 5-10 mL/Kg/h, durante las primeras 24 horas⁷¹, con un total de volumen infundido de 2500 a 4000 mL, e infusiones mayores a esta meta están relacionadas con menor sobrevida, mayor puntaje APACHE II, mayor disfunción orgánica, mayor necesidad de ventilación mecánica y mayor incidencia de síndrome compartimental abdominal⁵⁸.

5.2. Limitaciones del estudio

1. La naturaleza del estudio es observacional y de curso retrospectivo, lo que limita su poder estadístico y los hallazgos deben interpretarse con cautela.
2. El tamaño de la población es pequeño y representa el total de pacientes recolectados durante el periodo de observación, tomando en cuenta que se excluyeron un total de 22 participantes por cumplir criterios de exclusión, fundamentalmente: edad, embarazo e información insuficiente para la recolección de datos.
3. No fue posible localizar el expediente clínico de 7 pacientes fallecidos, lo que puede subestimar el cálculo de la mortalidad en el presente estudio.
4. Al tratarse de una entidad compleja con múltiples variables con efecto de causalidad, puede prestarse a sesgos de confusión.
5. Al obtenerse información directamente del expediente clínico, se presentó la limitación de excluir participantes por información incompleta, incongruente o ilegible en el mismo.

5.3. Conclusiones

1. El perfil clínico de los pacientes con pancreatitis aguda ingresados a la UCI demostró que el 56.8% eran hombres, los cuales tuvieron una tendencia a mayor severidad y mortalidad.
2. La pancreatitis aguda está relacionada a factores de riesgo clásicos. En la población en estudio el 29.5% eran diabéticos, asociaban hipertrigliceridemia o

consumo de alcohol, el 25% tenían un antecedente de PA y el 20% tenían obesidad.

3. La principal etiología de ingreso fue la pancreatitis aguda biliar de severidad moderada.
4. La pancreatitis aguda severa, presentó un APACHE II promedio de 16 puntos y el 82% de los pacientes presentaron puntajes BISAP menores a 3, hallazgos que correlacionan con lo que menciona la literatura; una sensibilidad subóptima para predecir mortalidad y progresión a pancreatitis aguda severa, lo que debe tomarse en cuenta a la hora de utilizarlo en la práctica clínica⁸³.
5. La mortalidad en UCI fue de 11.4%, 38 casos egresaron con vida después del internamiento. Las causas de muerte para cada uno de los momentos evaluados de la mortalidad fueron por falla multiorgánica, hemorragia intracraneal, neumonía nosocomial, endocarditis infecciosa y candidemia.
6. De las 15 intervenciones sobre complicaciones pancreáticas, el 57% fue a través de una técnica quirúrgica invasiva. La necrosectomía se realizó en 8 de los pacientes evaluados de los cuales el 75.0% fueron abiertas y los restantes 2 casos fueron realizadas por medio de endoscopia los cuales sobrevivieron, en comparación con una mortalidad del 33% de la necrosectomía abierta.
7. El 56.8% de los pacientes recibieron opioides como estrategia terapéutica, solo en 1 caso de PA moderadamente severa se utilizó analgesia epidural, técnica que confiere analgesia en el 72% de los casos, mejora el flujo sanguíneo intestinal, la microcirculación pancreática, la función pulmonar y hepática, reduciendo además la extensión de la necrosis pancreática¹⁰².

Referencias bibliográficas

1. Gorelick FS, Pandol S, Jamieson JD. Structure-Function Relationships in the Pancreatic Acinar Cell. En: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Elsevier; 2018. 869–894.
2. Williams JA. The Nobel Pancreas: A Historical Perspective. Gastroenterology. 2013; 144(6):1166–9.
3. Moore KL. Abdomen: Abdominal Viscera. En: Clinically oriented anatomy. 8th ed. Toronto: Wolters Kluwer; 2018. p. 488–491.
4. Tortora GJ. The digestive system. En: Principles of anatomy & physiology. 15th ed. Wiley; 2017. p. 920-922.
5. Christopher RM. Sistema digestivo: Páncreas y glándulas salivales. En: Fisiología Médica. Boron WF, Boulpaep EL. 3rd ed. Philadelphia, Elsevier; 2017. p. 879-898.
6. Bradley AB. Anatomy, Histology, Embryology and Developmental Anomalies of the Pancreas. En: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases. 10th edition. Philadelphia; 2016. p. 923-933.
7. Stephen JP. Pancreatic Secretion. En: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th edition. Philadelphia; 2016. p. 934-942.
8. Darwin LC. Pancreatitis Aguda y crónica. En: Harrison: Principios de Medicina Interna. 19th edición. México D.F. 2016. p. 2090-2012.
9. Acker GJ van. Co-localization hypothesis: A mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. World Journal of Gastroenterology. 2006;12(13):1985.
10. Chen X, Ulintz P, Simon E, Williams J, Andrews P. Global Topology Analysis of Pancreatic Zymogen Granule Membrane Proteins. Molecular & Cellular Proteomics. 2008;7(12):2323-2336.
11. Maléth J, Hegyi P. Calcium toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview. Phil Trans R Soc B. 2016; 371(1700): 20150425.

12. Sutton R, Petersen OH, Pandol SJ. Pancreatitis and Calcium Signalling: Report of an International Workshop. *Pancreas*. 2008; 36(4):e1–14.
13. Novak I, Haanes KA, Wang J. Acid-base transport in pancreas—new challenges. *Front Physiol*. 380(4):1-7.
14. Behrendorff N, Floetenmeyer M, Schwiening C, Thorn P. Protons Released During Pancreatic Acinar Cell Secretion Acidify the Lumen and Contribute to Pancreatitis in Mice. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1711-1720.
15. Lee MG, Muallem S. Pancreatitis: the neglected duct. *Gut*. 2008;57(8):1037–9.
16. Kazal LA, Daniel SS. Isolation of a Crystalline Trypsin Inhibitor-Anticoagulant Protein from Pancreas. *J. Gen. Physiol*. 1948; 991(19):3034-3040.
17. Ohmuraya M, Sugano A, Hirota M, Takaoka Y, Yamamura K. Role of Intrapancreatic SPINK1/Spink3 Expression in the Development of Pancreatitis. *Frontiers in Physiology*. 2012; 126 (3): 1-8.
18. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(1):45–55.
19. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2015; 386(9988):85–96.
20. Alzheimer's Disease Genetics Consortium, Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet*. 2012;44(12):1349–54.
21. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-Induced Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):131–8.
22. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *Campion EW, editor. N Engl J Med*. 2016; 375(20):1972–81.
23. Lee P, Papachristou G. New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16, 479–496.
24. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis: Current Opinion in Gastroenterology. 2012; 28(5):507–15.

25. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis: Current Opinion in Gastroenterology. 2013; 29(5):523–30.
26. Dugernier TL, Laterre P-F, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, et al. Compartmentalization of the Inflammatory Response during Acute Pancreatitis: Correlation with Local and Systemic Complications. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003; 168(2):148–57.
27. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 2011; 156(7):2008–23.
28. De Campos T, Deree J, Coimbra R. From Acute Pancreatitis to End-Organ Injury: Mechanisms of Acute Lung Injury. Surgical Infections. 2007; 8(1):107–20.
29. Petersen OH, Gerasimenko OV, Tepikin AV, Gerasimenko JV. Aberrant Ca^{2+} signalling through acidic calcium stores in pancreatic acinar cells. Cell Calcium. 2011; 50(2):193–9.
30. Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, et al. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000; 97(24):13126–31.
31. Saluja AK, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Frossard JL, Steer ML. Secretagogue-induced digestive enzyme activation and cell injury in rat pancreatic acini. American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology. 1999; 276(4): G835–42.
32. Dawra R, Sah RP, Dudeja V, Rishi L, Talukdar R, Garg P, et al. Intra-acinar Trypsinogen Activation Mediates Early Stages of Pancreatic Injury but Not Inflammation in Mice With Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 2011; 141(6): 2210–2217.
33. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis: Current Opinion in Gastroenterology. 2012; 28(5):507–15.
34. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis: Current Opinion in Gastroenterology. 2013; 29(5):523–30.

35. Algül H, Tando Y, Schneider G, Weidenbach H, Adler G, Schmid RM. Acute experimental pancreatitis and NF- κ B/rel activation. *Pancreatology*. 2002; 2(6): 503–9.
36. Mukherjee R, Criddle D, Gukvoskaya A, Pandol S, Petersen O, Sutton R. Mitochondrial injury in pancreatitis. *Cell Calcium*. 2008; 44(1):14–23.
37. Browne GW. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(44):7087-7096.
38. Akbarshahi H, Rosendahl AH, Westergren-Thorsson G, Andersson R. Acute lung injury in acute pancreatitis – Awaiting the big leap. *Respiratory Medicine*. 2012; 106(9):1199–1210.
39. Klar E, Messmer K, Warshawf AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance and therapy. *British Journal of Surgery*. 1990;77(11):1205–1210.
40. Zhang XP, Wang L, Zhou YF. The Pathogenic Mechanism of Severe Acute Pancreatitis Complicated with Renal Injury: A Review of Current Knowledge. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008; 53(2):297–2306.
41. Plusczyk T, Bersal B, Westermann S, Menger M, Feifel G. ET-1 Induces Pancreatitis-like Microvascular Deterioration and Acinar Cell Injury. *Journal of Surgical Research*. 1999; 85(2):301–310.
42. Yegneswaran B, Kostis JB, Pitchumoni CS. Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis. *Journal of Critical Care*. 2011; 26(2): 225.e11-225.e18.
43. García M. Cardiocirculatory pathophysiological mechanisms in severe acute pancreatitis. *WJGPT*. 2010;1(1):9-14.
44. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018; 2018:1–8.
45. Cruz-Santamaría DM. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *WJGP*. 2012;3(3):60-70.
46. Clemens DL. Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment. *WJGP*. 2016;7(1): 48-58.
47. Chowdhury P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: An overview. *WJG*. 2006; 12(46):7421-7427.

48. Maisonneuve P. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005; 54(4):510–514.
49. Acosta JM. Gallstone migration as a cause of pancreatitis. *NEJM*. 1974; 290(9):484-7.
50. Lerch MM, Weidenbach H, Hernandez CA, Preclik G, Adler G. Pancreatic out-flow obstruction as the critical event for human gall stone induced pancreatitis. *Gut*. 1994; 35(10):1501–3.
51. Misra SP, Dwivedi M. Pancreaticobiliary ductal union. *Gut*. 1990; 31(10):1144–9.
52. Carr-Locke DL, Gregg JA. Endoscopic manometry of pancreatic and biliary sphincter zones in man: Basal results in healthy volunteers. *Digest Dis Sci*. 1981; 26(1):7–15.
53. Muili KA, Wang D, Orabi AI, Sarwar S, Luo Y, Javed TA, et al. Bile Acids Induce Pancreatic Acinar Cell Injury and Pancreatitis by Activating Calcineurin. *J Biol Chem*. 2013; 288(1):570–80
54. Mooren FCh, Hlouschek V, Finkes T, Turi S, Weber IA, Singh J, et al. Early Changes in Pancreatic Acinar Cell Calcium Signaling after Pancreatic Duct Obstruction. *J Biol Chem*. 2003; 278(11):9361–9.
55. Voronina S, Longbottom R, Sutton R, Petersen OH, Tepikin A. Bile acids induce calcium signals in mouse pancreatic acinar cells: implications for bile-induced pancreatic pathology. *The Journal of Physiology*. 2002; 540(1):49–55.
56. Kim JY, Kim KH, Lee JA, Namkung W, Sun A, Ananthanarayanan M, et al. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca²⁺-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*. 2002; 122(7):1941–53.
57. Lersch MM, Aghdassi AA. The Role of Bile Acids in Gallstone-Induced Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010; 138(2):429-433.
58. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375:1972-1981
59. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(8):689-694.

60. Whitcomb DC. Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders. *Gastroenterology*. 2013 May;144(6):1292–302
61. Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterology Report*. 2015; 3(1):32–40.
62. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *WJCC*. 2019; 7(9):1006–20.
63. Maheshwari R, Subramanian R. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Critical Care Clinics*. 2016; 32(2):279-290.
64. Frossard J, Steer M, Pastor C. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2008; 371(9607):143-152.
65. Tenner SI, Steinberg WM. Acute Pancreatitis. En: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 10th edition. Philadelphia; 2016. p. 969-993.
66. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis: *American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108(9):1400–15.
67. Conwell DL, Greenberger NJ, Banks PA. Estudio del paciente con enfermedad pancreática. En: *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 19th edición. México D.F. 2016. p. 2086-2090.
68. Hedström J, Svens E, Kenkimäki P, Kempainen E, Puolakkainen P, Haapialainen R, et al. Evaluation of a new urinary amylase test strip in the diagnosis of acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1998; 58(8):611–6.
69. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 4:CD012010.
70. Busireddy KK, AlObaidy M, Ramalho M, Kalubowila J, Baodong L, Santagostino I, et al. Pancreatitis-imaging approach. *WJGP*. 2014;5(3):252.
71. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13(4):e1–15.

72. Plock JA, Schmidt J, Anderson SE, Sarr MG, Roggo A. Contrast-enhanced computed tomography in acute pancreatitis: does contrast medium worsen its course due to impaired microcirculation? *Langenbecks Arch Surg.* 2005; 390(2):156–63.
73. Carmona-Sanchez R. Potential Harmful Effect of Iodinated Intravenous Contrast Medium on the Clinical Course of Mild Acute Pancreatitis. *Archives of Surgery.* 2000; 135(11):1280–4.
74. Uhl W, Roggo A, Kirschstein T, Anghelacopoulos SE, Gloor B, Müller CA, et al. Influence of Contrast-enhanced Computed Tomography on Course and Outcome in Patients with Acute Pancreatitis. 2002; 24(2):7.
75. Sharma V, Rana SS, Sharma RK, Gupta R, Bhasin DK. Clinical outcomes and prognostic significance of early vs. late computed tomography in acute pancreatitis. *Gastroenterology Report.* 2015; 3(2):144–7.
76. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990; 174: 331-336.
77. Baker ME, Nelson RC, Rosen MP, Blake MA, Cash BD, Hindman NM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pancreatitis: Ultrasound Quarterly. 2014; 30(4):267–73.
78. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102–11.
79. Sarr MG, Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, et al. The New Revised Classification of Acute Pancreatitis 2012. *Surgical Clinics of North America.* 2013; 93(3):549–62.
80. Johnson CD. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut.* 2004; 53(9):1340–4.
81. Wu B. Prognosis in acute pancreatitis. *Canadian Medical Association.* 2019;183(6):673-677.
82. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008; 57(12):1698–703

83. Gao W, Yang H-X, Ma C-E. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sastre J, editor. PLOS ONE. 2015; 10(6):e0130412.
84. Di M-Y, Liu H, Yang Z-Y, Bonis PAL, Tang J-L, Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2016; 165(7):482.
85. Bakker OJ, Issa Y, van Santvoort HC, Besselink MG, Schepers NJ, Bruno MJ, et al. Treatment options for acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):462–9.
86. De Waele JJ. Acute pancreatitis: Current Opinion in Critical Care. 2014 Apr; 20(2):189–95.
87. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: *World J Gastroenterol* 2014; 20(48):18092-18103.
88. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of Fluid Therapy on the Prognosis of Acute Pancreatitis: A Prospective Cohort Study: *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(10):1843–50.
89. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K. Early Crystalloid Fluid Volume Management in Acute Pancreatitis: Association with Mortality and Organ Failure. *Pancreatology*. 2011;11(3):351–61.
90. En-qiang M, Yao-qing T, Jian F, Shuai Q, Jun W, Lei L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(2):169-73.
91. En-qiang M, Jian F, Yi-bing P, Jie H, Yao-qing T, Sheng-dao Z. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(13):1639-44.
92. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of Fluid Therapy on the Prognosis of Acute Pancreatitis: A Prospective Cohort Study: *American Journal of Gastroenterology*. 2011 Oct;106(10):1843–50.

93. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr.* 2008; 101(6):787–93.
94. Li J-Y, Yu T, Chen G-C, Yuan Y-H, Zhong W, Zhao L-N, et al. Enteral Nutrition within 48 Hours of Admission Improves Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis by Reducing Complications: A Meta-Analysis. Rakonczay Z, editor. *PLoS ONE.* 2013; 8(6): e64926.
95. Oláh A, Jr LR. Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *WJG.* 2014;20(43):16123-16131.
96. Chang Y, Fu H, Xiao Y, Liu J. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R118.
97. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CHC, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96(3):267–73.
98. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14(1):27.
99. Otto W, Komorzycki K, Krawczyk M. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis. *HPB.* 2006;8(1):43-48.
100. Kapoor K, Repas K, Singh VK, Conwell DL, Morteale KJ, Wu BU, et al. Does the Duration of Abdominal Pain Prior to Admission Influence the Severity of Acute Pancreatitis? 2013;14(2):171-175.
101. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Digestive and Liver Disease.* 2017;49(6):585–94.
102. Windisch O, Heidegger C-P, Giraud R, Morel P, Bühler L. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? *Crit Care.* 2016; 20(1):116.
103. Bachmann KA, Trepte CJ, Tomkötter L, Hinsch A, Stork J, Bergmann W, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. *Crit Care.* 2013;17(6): R281.

104. Jabaudon M, Chabanne R, Sossou A, Bertrand P-M, Kauffmann S, Chartier C, et al. Epidural analgesia in the intensive care unit: An observational series of 121 patients. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2015; 34(4):217–23.
105. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, Joannes-Boyau O, Bulyez S, Lefrant J-Y, et al. Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis: A Multicenter Propensity Analysis. *Critical Care Medicine*. 2018;46(3): e198–205.
106. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Dejong CH, Schaapherder AF, Bollen TL, Nieuwenhuijs VB, et al. A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362:1491-1502.
107. Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: An overview. *WJG*. 2014;20(43):16106-16112.
108. Mowery NT, Bruns BR, MacNew HG, Agarwal S, Enniss TM, Khan M, et al. Surgical management of pancreatic necrosis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;83(2):316–27.
109. Khan M, Hammad T, Khan Z, Lee W, Gaidhane M, Tyberg A, et al. Endoscopic versus percutaneous management for symptomatic pancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2018; 06(04):E474–83.
110. van Grinsven J, van Santvoort HC, Boermeester MA, Dejong CH, van Eijck CH, et al. Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):306–12.
111. van Geenen E-JM, van Santvoort HC, Besselink MGH, van der Peet DL, van Erpecum KJ, Fockens P, et al. Lack of Consensus on the Role of Endoscopic Retrograde Cholangiography in Acute Biliary Pancreatitis in Published Meta-Analyses and Guidelines: A Systematic Review. *Pancreas*. 2013; 42(5): 774-780.

112. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Colardyn F. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care*. 2005; 9:R452-R457.
113. De Waele JJ, Leppäniemi AK. Intra-Abdominal Hypertension in Acute Pancreatitis. *World J Surg*. 2009; 33(6):1128–33.
114. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, et al. Intra- abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013; 39(7):1190–206.
115. Ke L, Ni H, Sun J, Tong Z, Li W, Li N, et al. Risk Factors and Outcome of Intra-abdominal Hypertension in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *World J Surg*. 2012; 36(1):171–8.
116. Al-Haddad M, Wallace MB. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic and recurrent pancreatitis, what should be done? *WJG*. 2008;14(7): 1007-1010.
117. Martínez J, López V. Morbimortalidad de necrosectomía pancreática abierta. *Acta médica costarricense*. 2017; 59(4):138-145.

ANEXOS